

ANNÉE 1967

N°

508

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(diplôme d'État)

par

ÉLIZABETH MARTY

née le 29 avril 1939 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

1967

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES MALADIES ALLERGIQUES
INDUITES PAR UNE HYPERERGIE TUBERCULINIQUE**

Président : Monsieur R. WOLFROMM, Professeur de Séméiologie médicale

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

Nº

T H E S E

POUR LE

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(diplôme d'Etat)

PAR

M A R T Y E l i z a b e t h

née le 29 Avril 1939 à PARIS (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

1967

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MALADIES ALLERGIQUES
INDUITES PAR UNE HYPERERGIE TUBERCULINIQUE

Président : M. WOLFROMM R., Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41549003_0031

CONTRIBUTION A L'ETUDE

des

MALADIES ALLERGIQUES

INDUITES

par une

HYPERERGIE TUBERCULINIQUE

A Mon Mari,

A Mes Parents,

A Ma Tante,

A Mes Frère et Soeur,

A Ma Belle - Famille.

A Mon Cher Maître, le Docteur R. GENEVRIER,

qui m'a inspiré cette thèse et que je remercie

d'avoir bien voulu m'accueillir dans son Service.

Au Professeur R. WOLFROMM

qui m'a fait le grand honneur d'accepter
d'être le Président de cette thèse.

Au Docteur F. TOUTEE

qui m'a si amicalement enseigné l'allergologie
et à qui je dois toute ma reconnaissance.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bernard (E.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giraud, Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy, Lévy-Solal (E.), Lian - C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET

1er ASSESSEUR Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. - PROFESSEURS

1^{re} - CHAIRES de SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	{ HUARD
	{ VOUREH
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
-	POLONOVSKI (P.)
-	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
-	DOGNON (A.)
-	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	COUJARD (A.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.1.)
-	N....
(Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu
(Saint-Antoine	PATEL (J.)
(Salpêtrière	GOSSET (J.)
(Tenon	SICARD (A.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) .	OLIVIER -(Cl.)
- - - (Foch) . . .	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DUBOST (Ch.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).	DUPERRAT (F.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants Malades)	DECOURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca).	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis). .	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) .	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	BERNARD (J.)
(Bicêtre	CASTAIGNE (P.)
(Broussais	DEPARIS (M.)
(Cochin	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales	BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Lariboisière	SEZE (S. de)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique Médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la	
nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LAComME (M.)
(Baudelocque	MERGER (R.)
(Saint-Antoine	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	OFFRET (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).	BREGEAT (P.)
- - - (Cochin)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie	THIEFFRY (S.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	

III.

Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
-	KUSS (R.)
-	VERNE (J.M.)
Pathologie exotique	BRUMPT
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
-	BRICAIRE (H.)
-	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
-	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	(DESGREZ (P.)
	(DREYFUS (J.Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	(LOEPER (J.)
	(RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	(KELLERSHOHN (L.)
	(GOUGEROT (L.)
	(ROUCAYROL (J.Cl.)
	(TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° - CHAIRES de SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique(Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).	SOULIE (P.)

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R. Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
- - (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)	RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRE (R.)
Hydrologie et climatologie	BOUSSER (J.)
Maladies infectieuses	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
Médecine	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
	BERNARD-DREYFUS
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

MM.

Anatomie pathologique . . .	GOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Pédiatrie	ROSSIER
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Maladies Infectieuses . .	NORMANN (J.)
Biochimie médicale . . .	{ CARTIER (P.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.)
	{ GONNARD (P.)		{ GREMY (F.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
		Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.Ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV. - PROFESSEURS ASSOCIES

Statistique médicale et épidémiologique SCHWARTZ (D.) - MORICARD (R.)

Secrétaire Général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Miles DUROZOY (M.F.), ROBERGE (D.) Dr SCHILLER (J.)

INTRODUCTION

Les maladies allergiques dont l'importance sociale est restée longtemps méconnue et dont la gravité réelle a été trop souvent minorée, sont maintenant l'objet d'études de plus en plus fréquentes et de plus en plus approfondies.

Le nombre de chercheurs et de cliniciens qui s'y intéressent va croissant et de nombreuses consultations spécialisées se consacrent à leur étude.

Ceci est dû pour une part au fait que l'on possède des moyens plus efficaces de les combattre, tels les corticoïdes, mais aussi que la méthode des tests cutanés permet de pénétrer plus finement le mécanisme de leur étiologie. Progressivement l'allergologue enrichit son éventail de tests : après les pollens et les poussières sont apparues les moisissures atmosphériques, puis les champignons saprophytes ont précédé l'étude de l'allergie microbienne. Enfin récemment, les allergologues se sont intéressés à l'allergie tuberculinique qui jusqu'alors n'avait été, à peu près, l'objet que d'études d'ordre phthisiologique.

Il est bien certain que le bacille tuberculeux pose des problèmes d'ordre allergique à la fois proches et différents de ceux que présentent l'allergie microbienne et l'allergie des champignons saprophytes. L'allergie tuberculinique peut être le souvenir immunologique d'une affection passée comme elle peut être le témoin d'une infestation encore en cours et c'est cette dualité qui rend extrêmement difficile certaines conclusions diagnostiques. Quoiqu'il en soit, les résultats pratiques, rares mais certains que l'on peut tirer d'un traitement de désensibilisation tuberculinique ne permettent plus d'ignorer le problème.

Le travail actuel exposera les modestes résultats d'une enquête effectuée dans une consultation externe de malades allergiques issue d'un service de pneumophthisiologie. Il cherchera à mettre en évidence aussi bien les quelques faits indiscutables que les grandes incertitudes que laisse encore l'état actuel de la question.

Par ces trois caractères elle s'oppose à l'allergie dite "immédiate" dont le type est l'allergie pollinique, mais en fait certains auteurs actuels considèrent que l'opposition n'est pas absolue et que les deux types de réaction ne sont peut-être qu'une question de chronologie et de quantité.

L'allergie tuberculinique présente en outre ce caractère particulier qu'elle ne peut être induite, du moins sans artifices expérimentaux par l'allergène lui-même, la tuberculine, mais qu'elle est déterminée uniquement par les corps bacillaires.

On a longtemps pensé qu'elle ne pouvait être déterminée que par des bacilles vivants ; en fait CALMETTE, puis COULAUD ont démontré que l'allergie pouvait être obtenue avec des bacilles morts, et que l'allergie ainsi conférée était en tous points comparable en intensité et en durée à celle qui se développe au cours de l'infection tuberculeuse, quand on emploie une suspension de corps bacillaires dans l'huile de paraffine. SAENZ et CANETTI ont par ailleurs insisté sur la parfaite spécificité de l'allergie ainsi déterminée. Par contre RAFFET aux Etats-Unis et Melle CHOUCROUN en France ont montré que les corps bacillaires soigneusement dégraissés par l'éther et le chloroforme sont incapables d'induire, même à doses élevées la sensibilité tuberculinique. Mais ils retrouvent ce pouvoir s'ils sont additionnés de lipo-polysaccharides.

La tuberculine non plus que les tuberculo-protéines, même à doses massives et répétées ne parviennent à provoquer l'état d'allergie. Par contre un extrait huileux de bacilles morts débarrassés des corps bacillaires par centrifugation a la capacité de provoquer le développement de cette allergie.

Il semble donc qu'il faille distinguer deux constituants dans le complexe sensibilisant du BK :

- un complexe protéinique insoluble dans les solvants organiques qui représente l'élément sensibilisant de l'extrait huileux et du corps

bacillaire entier ;

- un lipo-polysaccharide soluble dans le chloroforme et n'ayant pas lui-même une capacité sensibilisante, mais jouant cependant un rôle essentiel dans le développement de l'allergie à titre d'adjuvant naturel.

On peut en rapprocher des phénomènes un peu différents. Les protéines solubles qui donnent normalement des réactions immédiates provoquent des réactions du type tuberculinique lorsqu'elles sont injectées dans un foyer tuberculeux. Par ailleurs, FREUND a montré le rôle adjuvant des huiles minérales et le renforcement considérable de l'action antigénique des protéines incorporées dans celles-ci. L'addition de bacilles acido-résistants (tuberculeux ou BCG) exalte considérablement ce pouvoir adjuvant et un antigène administré à petites doses par voie intradermique avec l'adjuvant donne une allergie retardée. Ces faits peuvent faire penser que les données propres au BK s'inscrivent en fait dans le cadre de notions immunologiques beaucoup plus générales.

On a longtemps pensé, et l'idée était naturelle, que l'allergie tuberculinique était due à des anticorps circulants et on a cherché à le mettre en évidence. On sait maintenant que l'hypersensibilité tuberculinique met en jeu des facteurs essentiellement cellulaires. L'infection tuberculeuse confère à certaines cellules une sensibilité à la tuberculine que ne possèdent pas les mêmes cellules chez un sujet neuf. Bien plus, une telle sensibilisation peut être induite chez un sujet neuf par une simple injection de cellules sensibilisées, alors qu'elle ne l'est pas par une injection de tuberculine. Une série de travaux de P.M. HOLST, A.R. RICH et M.R. LEWIS, WASKSSMANN, M.W. CHASE surtout, ont bien établi le fait et en ont précisé les modalités.

Le mécanisme intime du phénomène est encore discuté. Certains comme CHASE, comme METAXAS estiment qu'il s'agit d'une action cellulaire directe, donc qu'il est nécessaire que les cellules injectées soient vivantes, d'autres comme LAWRENCE pensent que seuls comptent les principes libérés par les cellules et que le résultat peut être obtenu avec des cellules détruites artificiellement.

Le "transfer factor" ou les facteurs actifs seraient des particules ribosomiques capables d'informer les cellules de l'hôte en les rendant sensibles

à l'allergène.

II - L'allergie tuberculinique dans l'infection tuberculeuse

Pendant longtemps l'allergie tuberculinique a été considérée comme une condition stable et définitive, succédant à la primo infection tuberculeuse. La conception de RANKE (entre 1906 et 1922) d'un cycle de l'infection tuberculeuse calquée sur celui de la syphilis traduit fort bien ce dogme établi.

L'allergie tuberculinique s'établissait lors de la constitution du complexe primaire, présentait un acmé lors d'une période secondaire dite de dissémination, puis diminuait progressivement pour aboutir à une sensibilité modérée mais définitive. La conception de Ranke s'oppose actuellement à trop de faits connus et est abandonnée.

Cependant, un certain nombre de points bien établis de phtisiogénèse doivent être connus des allergologues :

- l'allergie chez un sujet sain porteur d'une infection bacillaire latente ne fournit aucun renseignement sur l'état de vie ou de mort des bacilles car une allergie faible peut être due à une grande abondance de produits bacillaires actifs entraînant une véritable désensibilisation (traitement par BCG à fortes doses de de ASSIS), tout aussi bien qu'à la persistance de bacilles morts dans la lésion.

- l'absence d'allergie tuberculinique (à l'I.D.) ne traduit pas forcément toute perte du souvenir immunologique. Il existe une allergie infra clinique mise en évidence par le BCG test qui montre essentiellement la persistance de l'état "d'immunité" en donnant une réaction précoce et par le phénomène de BALDWIN - GARDNER-WILLIS, réapparition rapide de l'allergie tuberculinique après nouvelle infestation.

- L'intensité de l'allergie tuberculinique est extrêmement variable d'un individu à l'autre, tant par des facteurs individuels - certains sujets faisant

des réactions plus intenses et ayant une aptitude individuelle à acquérir et conserver la sensibilité tuberculinique - que pour des raisons d'ordre pathologique, les tuberculoses à allergie forte (cutanée, ganglionnaire et ostéo articulaire) s'opposent aux tuberculoses à allergie faible (rénale, génitale, séreuse).

- Enfin l'allergie tuberculinique est habituellement entretenue par des réinfections exogènes latentes. Une hypersensibilité tuberculinique pourra être la traduction d'un foyer de réinfection latent qu'il serait dangereux d'ignorer et sur lequel une désensibilisation tuberculinique pourrait déclancher une réactivation.

III - L'allergie tuberculinique et les syndrômes allergiques

C'est de longue date qu'un rapprochement a été fait entre la tuberculose et certains états allergiques. LANDOUZY le premier a évoqué l'asthme, "monnaie" de la tuberculose. PONCET a suivi un raisonnement semblable dans sa conception du rhumatisme tuberculeux. BURNAND, de nos jours, s'est intéressé aux états bacillaires chroniques, et enfin JACQUELIN et son école ont développé la conception de l'allergie tuberculinique dans l'asthme et dans d'autres syndrômes en particulier rhumatismaux et oculaires. Certains arguments, tels que la notion d'ultra virus tuberculeux de FONTES, ou de lésions tuberculeuses inflammatoires non bacillifères (granulome prébacillaires de VILLEMIN) sont tombés dans l'oubli. Cependant d'autres faits semblent bien établis, moins peut-être la valeur du test à l'alt tuberculine qui n'est peut-être pas spécifique, que les résultats thérapeutiques incontestables obtenus par les vaccins et surtout la désensibilisation tuberculinique.

De nos jours un regain d'actualité s'est manifesté autour du rôle de la tuberculine dans les syndrômes allergiques. TURIAF, continuant sur ce point l'oeuvre de JACQUELIN, en est resté le défenseur. L'école marseillaise par ailleurs, avec CHARPIN et SARLES pour les migraines, RECORDIER et BESSON, a apporté des données intéressantes. Il ne faut pas oublier en outre que DUFOUR et BRUN à Lyon, sans prononcer le mot d'allergie, s'étaient intéressés à des problèmes identiques, en particulier dans le domaine de la pathologie oculaire.

Certains faits ne sont pas discutables : il existe tout d'abord des syndromes cliniques, tel l'érythème noueux et diverses hypodermes, tels certaines kerato-conjonctivites et iritis qui semblent bien en rapport avec l'allergie tuberculinique. La possibilité d'une réaction focale à l'injection de tuberculine au cours de l'asthme, de certains rhumatismes, de migraines, n'est plus à démontrer. Enfin on a pu obtenir la guérison de syndromes allergiques, non seulement par désensibilisation tuberculinique, mais par des thérapeutiques chirurgicales, physiothérapiques ou antibiotiques sur un foyer tuberculeux.

Quand on examine les publications on se trouve en présence de deux ordres de faits :

1^o - Dans certains cas les phénomènes allergiques apparaissent chez des sujets porteurs de lésions tuberculeuses patentes ou latentes. C'est le cas des observations rapportées par DUFOUR et BRUN, RECORDIER et BESSON. Et là il faut bien poser le problème : on ne connaît pas d'état allergique sans un apport d'allergène. Si donc on attribue une véritable spécificité à l'allergie tuberculinique, on admet l'existence d'un foyer bacillaire. Il faut cependant faire remarquer que celui-ci peut être éteint et n'être constitué que de bacilles morts ou avirulents (après antibiothérapie) ou être parfaitement virulent et donc présenter un danger réel d'activation. Dans ce dernier cas l'injection de fortes doses de tuberculine pourrait être nocive. Il est donc de bonne règle et l'allergologiste ne devra pas l'oublier, que la constatation d'une forte allergie tuberculinique doit avant tout faire redouter l'existence d'un foyer tuberculeux (dont la présence est possible mais non obligatoire). Cette notion et la difficulté d'affirmer l'absence d'une lésion tuberculeuse, en particulier dans certaines localisations ganglionnaires, génitales peuvent faire discuter l'opportunité d'un traitement antibiotique spécifique. RECORDIER et BESSON l'ont appliqué avec des succès certains, et auparavant DUFOUR et BRUN avaient obtenu la guérison de syndromes oculaires et rhumatismaux par le traitement chirurgical de lésions rénales ou ganglionnaires.

2^o - Les phénomènes allergiques s'observent en dehors de toute manifes-

tation tuberculeuse connue. On peut alors se poser le problème de la spécificité étiologique de la tuberculine vis-à-vis du syndrome allergique. Dans certains travaux, en particulier dans ceux de JACQUELIN et son école qui allaient jusqu'à injecter au début jusqu'à 5 mgr de "vieille tuberculine" de Koch, la réaction syndromique ou la grippe tuberculinique pouvait n'être qu'une réaction protéinique sans valeur spécifique. TURIAF d'une part, CHARPIN et SARLES d'autre part, emploient à l'heure actuelle des doses beaucoup plus faibles, ce qui donne à leurs traitements beaucoup plus de chances d'être réellement spécifiques.

Mais on peut se demander de toutes façons si l'allergique, en raison de son terrain, n'a pas une tendance à acquérir et conserver une sensibilité particulière à la tuberculine et, de fait, RECORDIER et BESSON ont pu montrer que 14 des allergiques réagissent encore à 0,0001 unité contre 1 % de sujets non allergiques réagissant à la même dose. La sensibilité à la tuberculine constatée chez certains sujets allergiques n'indiquerait donc pas une étiologie particulière du syndrome allergique, mais traduirait simplement leur terrain particulier. Ceci d'ailleurs n'enlève aucune valeur au traitement de désensibilisation tuberculinique dont les résultats ne sont pas niables. Il serait même faux de refuser toute spécificité à ces traitements et de vouloir en faire une protéinothérapie banale. On peut concevoir qu'il n'y a pas de spécificité étiologique, c'est-à-dire que le syndrome allergique n'est pas induit par une lésion tuberculeuse, mais qu'il y a spécificité thérapeutique, c'est-à-dire qu'on utilise la sensibilité tuberculinique particulière du sujet pour agir sur un équilibre immunologique.

LE MATERIEL D'ETUDE

Nous considérerons d'une part les antigènes qui nous ont servi à tester les malades, d'autre part le recrutement des malades testés.

a) Les extraits bacillaires

Il convient de rappeler les principaux caractères des extraits bacillaires que nous avons utilisés.

= La tuberculine brute est encore appelée alt tuberculine ou tuberculine de Koch. C'est un filtrat de bacilles tuberculeux cultivés en milieu glycérimé pendant six semaines réduit au 1/10 par évaporation au bain-marie puis filtré et stérilisé. C'est un corps chimiquement très complexe, riche en protéines mais contenant lipides et saccharides.

= Les tuberculines purifiées. PPD (purified protein derivated) ou IP 48 (tuberculine purifiée de l'Institut Pasteur) sont enrichies de protéines. Le titrage se fait par comparaison avec la tuberculine standard par injection intradermique au cobaye tuberculisé. L'unité standard est égale au 1/10 de mgr d'alt tuberculine délivrée par l'Institut sérologique de Copenhague.

= L'antigène méthylique (Nègre et Boquet) provient de bacilles traités par l'acétone (élimination des cires et graisses) puis par l'alcool méthylique (élimination des lipoides). Il n'entraîne pas de réaction locale mais des réactions focales (probablement par des facteurs protéiniques).

= La PMKO (Me Choucroun) est obtenue à partir d'un extrait huileux de bacilles morts. C'est le précipité P d'une partie soluble dans l'alcool méthylique (M) et dans le chloroforme (KO). C'est un mélange de liposaccharides. Nous avons vu (p. 3 et 4) le rôle attribué aux polysaccharides dans l'induction de l'allergie. Le caractère purement lipopolysaccharidique de cet extrait est, du reste, contesté par certains (?) qui voient dans la persistance d'un reliquat

protéinique dans le PMKO, l'explication de son activité immunologique.

b) Recrutement des malades : 254 cas.

Notre expérimentation a été menée dans une consultation externe de maladies allergiques, qui reçoit indifféremment des malades des deux sexes et de tous les âges. La répartition des sexes est sensiblement de 50 % d'hommes et de femmes. La répartition en fonction de l'âge est celle de l'ensemble de nos consultants. Sur les 254 malades qui font l'objet de ce travail, on relève :

- 31 enfants de moins de 10 ans
- 29 adolescents et jeunes gens de 10 à 25 ans
- 91 adultes de 25 à 50 ans
- 103 adultes de plus de 50 ans.

Ces 254 malades ne représentent évidemment pas la totalité du recrutement de la consultation pendant la période de 4 ans considérée, mais un groupe déterminé de façon aveugle, au hasard de la distribution des dossiers de nouveaux malades sur les bureaux des trois médecins de la consultation. Pourtant la proportion des cas d'hyperergie à la tuberculine risque d'être majorée dans une certaine mesure. En effet, un seul des trois médecins, personnellement chargé de ce travail, a testé systématiquement tous les malades dont il avait à s'occuper ; les deux autres, moins axés sur cette recherche, pratiquaient les tests de façon peut-être moins systématique, et le pourcentage des cas qu'ils ont fourni pêche sans doute par excès, du fait qu'ils ont parfois négligé les épreuves tuberculiniques quand rien dans la clinique ne permettait de supposer le rôle de l'hyperergie au bacille de Koch.

Pour la même raison, on peut craindre une certaine distorsion de la statistique en faveur d'une trop grande importance des tests à la PMKO parmi les sujets les plus jeunes, parce qu'un seul des 3 médecins s'est occupé de cet allergène, et qu'il est d'autre part plus particulièrement chargé de la clientèle pédiatrique de la consultation.

Enfin, aucune sélection n'a en principe été faite parmi les syndromes allergiques amenant les malades à consulter. Toutefois notre consultation, qui reçoit aussi bien des dermatoses ou des entéropathies allergiques que des rhinites spasmodiques ou des asthmes, est tout de même organiquement rattachée à un Service de Pneumo-phtisiologie, et le pourcentage des allergies bronchiques y dépasse certainement la moyenne d'une population allergique standard. Pour la même raison, le pourcentage des anciens tuberculeux y dépasse certainement aussi la proportion moyenne. Nous pensons toutefois que ces altérations à un échantillonnage rigoureusement aveugle sont dans l'ensemble assez peu importantes, étant donné la grande autonomie de recrutement de la consultation par rapport au Service.

Quoiqu'il en soit, les 176 de nos malades qui ont eu au moins un test de la série tuberculinique positif se répartissent comme suit :

- 128 syndromes allergiques purs
 - dont : 77 broncho pulmonaires
 - 26 rhino pharyngés
 - 15 dermatologiques
 - 3 digestifs
 - 3 migraineux
 - 4 ophtalmologiques
- 48 syndromes allergiques complexes associant diversement les différents organes cibles.

D'autre part, 43 sur 254, soit 17 % ont un passé de tuberculose maladie connue, pulmonaire, séreuse, viscérale ou osseuse. Cette proportion est évidemment trop forte pour une population standard, mais nous avons vu les raisons de cette majoration. Il nous faudra tenir compte de cette altération dans l'interprétation des résultats chiffrés que nous exposerons plus loin.

PROTOCOLE D'EXPERIMENTATION

Nous avons procédé à nos explorations allergéniques de façon aveugle, c'est-à-dire que tous les malades ont subi de la même façon un inventaire de tests à des allergènes courants, et de tests de la série tuberculinique, quels que soient leur âge, leur passé pathologique, leurs antécédents tuberculeux éventuels ou le syndrome allergique pour lequel ils venaient consulter. Toutefois, ce travail s'étend sur une assez longue durée (4 ans), ce qui a l'intérêt d'apporter un certain recul dans l'appréciation des résultats thérapeutiques, mais a, par contre, l'inconvénient d'une certaine hétérogénéité des méthodes. C'est ainsi que l'exploration systématique de la sensibilisation à l'antigène PMKO n'a été introduite que deux ans après le début du travail, et par un seul des médecins de la consultation, ce qui limite beaucoup le nombre des sujets testés, par rapport au total des malades dont on a exploré l'hyperergie tuberculinique. Aussi pour avoir des chiffres comparables d'un bout à l'autre de l'expérimentation, nous serons souvent amenés à nous exprimer en termes de pourcentage. Cette façon de faire, quand elle s'appuie sur des séries trop courtes, peut induire en erreur et, chaque fois que le chiffre de base sur lequel a été établi un pourcentage nous apparaîtra trop faible, nous mentionnerons cette base en chiffres absolus, pour introduire la réserve qui s'impose sur sa signification statistique.

Nous pratiquons nos tests par voie intradermique à la face antérieure de l'avant-bras, dans un ordre immuable, éliminant ainsi au maximum le risque de variations dans l'intensité des réponses qui seraient fonction du site de l'injection. Nous faisons des papules de 8 mm de diamètre environ, ce qui représente à peu près 15/100 de cc de liquide injecté. Nous sommes exigeants sur l'importance de la réaction locale à obtenir pour considérer un test comme positif. Un érythème atteignant 2 centimètres de diamètre, sans oedème, est apprécié comme faiblement positif. Il nous faut soit une réaction oedémateuse ortiée, soit un érythème d'au moins 4 centimètres de diamètre pour classer la réponse comme très positive. La réponse cutanée à elle seule ne préjuge d'ailleurs nullement du rôle actuel de

l'allergène en cause dans le syndrome allergique à traiter. Elle n'est qu'un élément d'orientation, et nous en demandons la confirmation soit par une réaction syndromique nettement liée au test, qu'il s'agisse d'une aggravation ou d'une amélioration, soit par un commencement d'effet du traitement présumé spécifique, ce qui à tout prendre est la moins discutable des réactions syndromiques.

- Notre batterie standard initiale est indépendante des données cliniques qui conduisent ensuite à pratiquer tel ou tel test moins courant, devant le rôle possible d'un allergène particulier suggéré par les données de l'interrogatoire. Cette batterie standard comporte :

- 1) la poussière domestique (IP) au 1/50.000
- 2) la candidine (IP) au 1/10.000
- 3) le vaccin CCB dilué au 1/100
- 4) un mélange de colibacille et de proteus, titrant 20.000.000 de germes de chaque espèce par centimètre cube.
- 5) l'anatoxine staphylococcique (IP) dilué au 1/100
- 6) un mélange de trichophyton et d'épidermophyton (IP) dilués au 1/1000
- 7) les quatre mélanges de moisissures de l'Institut Pasteur contenant pour mémoire :

M1	M2	M3	M4
Pénicilline	Mucor	Pullularia Pullulans	Gyrofana lacrymans
Alternaria	Rhizopus	Chaetomium	Helminthosporium
Aspergillus	Botrytis	Fusarium	Epicoccum
Cladosporium	Stemphilium	Neurospore Sitophyla	Trichotecium

Quand l'un ou l'autre de ces tests donne une réponse cutanée valable, il est repris ensuite à des dilutions plus faibles jusqu'à avoir trouvé le seuil de la sensibilité cutanée. Le même travail est fait séparément pour chaque constituant quand il s'agit d'un test à des allergènes groupés et notamment pour le CCB qui est repris en pneumocoque, streptocoque et staphylocoque. Pour ne pas alourdir inutilement tableaux et commentaires, nous ne prendrons en considération dans

les pages suivantes, que les sensibilisations à la poussière, au *Candida albicans* et globalement aux germes figurés sans entrer dans le détail de leur importance relative.

- Pour les recherches d'hyperergie tuberculinique, nous avons d'abord fait à chaque malade une intradermoréaction de 3 unités de Tuberculine IP 48, et éventuellement des dilutions de cette tuberculine titrant une unité, 1/10, 1/100, etc.,.

Dans l'appréciation des résultats, nous n'avons pas établi de classement séparé entre les réactions d'infiltration, voir de nécrose dermique, et les réactions purement érythémateuses, classant dans la même rubrique des réactions fortement positives - les infiltrations dépassant 1,5 centimètre de diamètre - et les érythèmes dépassant 4 centimètres. Il est en fait extrêmement rare qu'il existe une dissociation complète entre les deux types de réponse cutanée, et qu'un érythème large ne soit pas centré par une papule infiltrée.

A la recherche de réactions différenciées aux antigènes multiples qui entrent dans la composition de la tuberculine brute, nous avons aussi testé un grand nombre de sujets à l'antigène méthylique, utilisant une dilution au 1/1500 ; on peut dire qu'il n'y a pratiquement jamais de réaction locale à cet antigène et c'est toujours sur la constatation d'une réaction focale ou syndromique, ou d'une plus banale "grippe tuberculinique" que nous avons jugé la positivité de ce test.

Nous avons aussi fait un grand nombre de tests intradermiques au BCG tué par une exposition à 60° pendant une heure ; la suspension utilisée titrait 1/80 mgr de BCG par injection. Nous avons observé des réactions locales, mais elles n'ont jamais (sauf 2 exceptions) été dissociées des réactions à la tuberculine IP 48 et nous avons depuis deux ans abandonné cette recherche, sauf dans les rares cas où un syndrome quelconque paraît bien avoir été lié chronologiquement à une vaccination par le BCG.

Par contre, ce n'est que depuis deux ans que nous avons introduit les tests à la PMKO. Les réactions locales à cet allergène lipopolysaccharidique sont presque toujours de type retardé ; et dans l'ensemble assez parallèles aux réactions à la tuberculine. Toutefois quelques cas de dissociation entre les deux réponses ont été relevés et nous étudierons plus loin les causes possibles de ces dissociations et leur portée pratique ; nous pouvons noter dès maintenant que la réaction cutanée à la PMKO est volontiers infiltrée et laisse souvent subsister pendant de longs mois un petit granulome susceptible de se réactiver à l'occasion de manifestations allergiques ultérieures, sans qu'à notre avis cela suffise pour affirmer le rôle de l'allergie tuberculinique dans le déclenchement de ces manifestations.

Les réactions tuberculinales ont été chiffrées de 0 à +++ en fonction de la taille de la réaction cutanée, comme pour les allergènes standard, et indépendamment des réactions générales ou syndromiques qui, seules authentifient le rôle possible de la sensibilisation tuberculinique dans la détermination des accidents allergiques. Nous verrons que la disproportion est grande entre les cas d'hyperergie cutanée simple et les cas d'allergie tuberculinique vraie, et que l'allergie vraie ne s'accompagne pas obligatoirement d'une sensibilité cutanée importante.

Dans le cas de l'allergie tuberculinique comme dans celui des allergies standard, le résultat d'une épreuve thérapeutique a à nos yeux une valeur aussi probante que la réaction syndromique aux tests. Cette épreuve thérapeutique peut d'ailleurs être de deux types : traitement direct de la tuberculose ou désensibilisation de l'hyperergie tuberculinique.

- Si on admet l'authenticité du rôle allergénique de la tuberculine, il est logique de penser que les variations de l'état allergique sont modulées par l'activité de foyers tuberculeux incomplètement assoupis ou par des réinfestations exogènes sporadiques ; cette infestation ou ces réinfestations sont même théoriquement nécessaires pour expliquer la persistance d'une cuti positive tout au long d'une vie, alors que l'allergie tuberculinique cutanée provoquée par une vaccina-

tion au BCG, par exemple, s'éteint en quelques années en l'absence de nouveau contact. Il faut donc les rechercher avec soin, par la radioscopie, des bacilloscopes poussées, éventuellement des explorations plus spécialisées dans le domaine urologique, génital ou osseux. Disons tout de suite que ces recherches ont été dans la très grande majorité des cas décevantes. Chez les malades sans passé tuberculeux clinique, on ne trouve rien. Chez les anciens tuberculeux, les foyers paraissent réduits par l'antibiothérapie préalable à l'état de séquelles inactives. On pourrait, en se basant sur cette idée d'une logique théoriquement irréfutable, tenter le traitement antibiotique de principe d'un foyer supposé mais non découvert ; nous l'avons fait quelquefois, le plus souvent ce fut sans effet, soit que le foyer en question soit inaccessible aux antibiotiques, soit qu'il se soit agi de bacilles résistants aux antibiotiques utilisés. Dans un cas toutefois (Mme D) qui sera relaté, toute prise antibiotique entraînait une relance massive des troubles allergiques, comme si l'on provoquait à chaque fois une lyse bactérienne et une libération massive d'allergènes dans l'organisme ; l'importance des troubles provoqués nous a fait abandonner l'antibiothérapie pourtant théoriquement indiquée dans ce cas.

- L'autre option possible est de tenter la désensibilisation spécifique en prenant le parti d'admettre qu'un foyer torpide ou des petites réinfestations itératives resteront sans traitement spécifique. Notre travail montrera le résultat d'un certain nombre de ces traitements.

RESULTATS CHIFFRES

Dans cette partie de notre thèse, nous exposerons, sous forme de tableaux exprimés en pourcentages et éventuellement en chiffres absolus, les différents aspects du problème de l'hyperergie tuberculinique, de son existence même et de son rôle allergique éventuel ; aux commentaires que suggèrent ces tableaux, nous ajouterons parfois des impressions générales, des notes d'ambiance en quelque sorte, qui échappent à toute mesure chiffrable et paraissent parfois même contredire les chiffres et traduisent pourtant des réalités incontestables ; quiconque a l'habitude de ce terrain fluant et irrationnel que l'on rencontre si souvent en pratique allergologique, sait l'importance de ces impressions d'ensemble qu'il importe toutefois de contrôler au plus près chaque fois que cela est possible. La généralisation de l'usage des grandes calculatrices, permettant la prise en considération d'un très grand nombre de variables que nous sommes obligés de négliger, donnera sans doute un jour une base solide à ces impressions encore très subjectives.

A - Etudes des réponses cutanées aux allergènes tuberculiniques

1/ Résultats d'ensemble sans référence au passé tuberculeux éventuel ou à d'autres allergies non tuberculiniques.

TABLEAU I

	254 Tuberculine	22 Ant. Méth.	67 PMKO	100 BCG
0	78 (30,7 %)	20	35 (52,2 %)	51 (51 %)
+	95 (34,6 %)	2	8 (11,9 %)	45 (45 %)
++	81 (31,8 %)	0	24 (35,8 %)	4 (4 %)
Total des + et ++	176 (66,4 %)		32 (48 %)	49 (48 %)

Ce tableau fait ressortir un pourcentage global de positivité des réactions tuberculiques qui s'établit à 66,4 % ce qui est le pourcentage généralement admis comme normal dans une population non triée. Par contre, on relève que la moitié environ des réponses positives le sont très fortement ce qui différencie nettement notre lot de malades, tous porteurs d'un terrain allergique plus ou moins affirmé, par rapport à une population comparable en âge et en sexe, mais pas sélectionnée sur le plan allergique ; ceci paraît traduire une hyperactivité particulière de la peau des allergiques, selon toute vraisemblance indépendante du rôle allergique éventuel de la tuberculine chez eux. Nous devrions n'en être que plus exigeants pour reconnaître une allergie tuberculique vraie.

Nous voyons d'autre part que, dans deux cas seulement, l'antigène méthylrique a entraîné une réaction cutanée, d'ailleurs faible, à la dose diluée utilisée pour les tests. Nous avons du reste très vite abandonné ces tests systématiques à l'antigène méthylrique, ne les reprenant éventuellement que lorsqu'une désensibilisation tuberculique paraissait devoir être envisagée, pour rechercher l'allergène le plus actif sur le plan de la réaction syndromique.

Le BCG test a été plus souvent négatif que nous ne nous y attendions ; en effet, on pouvait penser que ce test, témoin de l'immunité antituberculeuse plus que de l'allergie proprement dite et qui permet généralement de déceler les allergies infratuberculiques, serait plus souvent positif que le test à la tuberculine IP 48 elle-même. C'est le contraire que nous observons, avec 49 % de positivité contre 66,4 % à l'IP 48. Cette anomalie peut s'expliquer par la dose très minime de BCG tué que nous injectons (1/80 de milligr). Nous recherchions en effet, non pas la confirmation d'une immunité antituberculeuse comme on le fait en général par le BCG-test, mais une hyperergie mieux mise en évidence par la réaction à des doses faibles.

Une autre explication plausible de cette défaillance est suggérée par le fait qu'il y a très peu de BCG-test positifs parmi les cas ayant une réaction très forte à l'IP 48. Comme nous le verrons plus loin, ces réactions très fortes

sont souvent le fait de tuberculeux avérés anciens qui ont fait ainsi la preuve de leur défaut d'immunité. D'autres réactions tuberculiniques importantes paraissent n'être dues qu'à une réactivité puissante de la peau liée au terrain particulier de nos malades. Il semblerait que la sensibilité au BCG ne participe pas à cette exaltation non spécifique des réponses cutanées. Enfin le fait que l'allergie tuberculinique soit due à une vaccination BCG ou à une primo-infection naturelle ne paraît pas influencer directement sur la positivité ou l'intensité du BCG test, puisque sur 13 sujets vaccinés avec succès, 7 seulement sont positifs, aucun très fortement, et également répartis dans les trois premières tranches d'âge alors qu'ils ont tous été vaccinés dans l'enfance.

Les rapports entre l'hyperergie à la tuberculine IP 48 et celle à la PMKO seront plus amplement développés plus loin.

2/ Si nous nous référons à l'âge de nos sujets, nous constatons une discordance dans l'évolution du pourcentage de cas de positivité des tests tuberculiniques au long de la vie, suivant qu'il s'agit d'une population triée ou d'une population allergique. Cette courbe de fréquence en fonction de l'âge a été étudiée par Ch. COURY et Melle WIRIOT à la 15ème Conférence Internationale de la tuberculose à TORONTO en 1961. Elle montre pour les hommes un maximum de fréquence entre 30 et 49 ans, atteignant 91 %, puis une diminution progressive ramenant le pourcentage à 81 % au-delà de 80 ans. Pour les femmes, le pourcentage de positivité quoique étonnamment plus faible, atteint son maximum dans la même tranche d'âge avec 56,5 % et redescend à 40,7 % au-delà de 80 ans. CANETTI, dans un travail plus ancien, fait intervenir une notion quantitative dans la réactivité tuberculinique et met en évidence le fait que, non seulement la fréquence de positivité, mais l'intensité des réactions passent par un maximum dans cette même tranche de 30 à 50 ans.

TABLEAU II

Age	de 0 à 10 ans			de 10 à 25 ans			de 25 à 50 ans			Plus de 50 ans		
sitivité	44 % (10)			68 % (14)			73 % (60)			94 % (74)		
	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++
aux de sitivité		10 %	0		7 %	28 %		33 %	7 %		28,5 %	12,1 %
b 3 U P 48	90 %	10 %		64 %	35 %		60 %	40 %		59,4 %	40,6 %	

Chez nos allergiques, au contraire, nous n'observons pas cette régression des pourcentages dans la vieillesse et le nombre des tests positifs ne cesse de croître avec l'âge, comme le montre le tableau n° II. Quant à l'intensité des réactions, il semble que la raréfaction des réactions très fortes observée par CANETTI dans les tranches d'âge les plus élevées ne se retrouve pas quand les sujets sont porteurs de la tare allergique puisque parmi nos malades nous observons le même pourcentage de réactions fortes ou très fortes pour les sujets âgés de 25 à 50 ans et pour ceux qui ont dépassé cet âge.

3/ Si nous sélectionnons maintenant, parmi nos allergiques ceux qui ont, ou ont eu, une tuberculose maladie soit pulmonaire, soit viscérale ou osseuse, nous obtenons un groupe de 43 malades. Nous voyons dans le tableau III l'intensité de leur réponse cutanée aux tests tuberculiniques.

TABLEAU III

Réponse	Testés à IP 48 43	Testés à PMKO 8	Testés à BCG tué 20
0	3 (6,9 %)	2 (25 %)	6 (30 %)
+	13 (30,2 %)	0	13 (65 %)
++	25 (58,1 %)	6 (75 %)	1 (5 %)

Le pourcentage des tests fortement positifs est sensiblement de 50 % supérieur à celui rencontré chez les allergiques sans passé de tuberculose maladie, mais il est frappant de remarquer que 7 % (3 cas en tout, il est vrai) ont malgré leur passé des réactions tuberculiniques négatives ou très faibles, ayant nécessité de fortes concentrations de tuberculine pour obtenir une réponse (ces positivités faibles ont été considérées comme des négativités dans ce travail consacré aux hyperergies tuberculiniques). Le phénomène a été souligné par CANETTI dès 1946 et on peut sans doute, avec R. COLLAS, l'expliquer par le fait que ces malades ont été vigoureusement traités, ce qui, dans certains cas, a entraîné la destruction totale de tout foyer bacillaire, et a de ce fait tari la source d'antigènes nécessaire à l'entretien de la positivité des tests tuberculiniques.

Quant aux réponses à la PMKO, le petit nombre de tests ne permet pas de conclusion ; l'inversion des rapports pour le BCG-test confirme ce que nous disions plus haut sur la signification de ce test qui témoignerait de l'immunité antituberculeuse du sujet. Il est souvent négatif ou modérément positif chez ceux qui ont fait par ailleurs la preuve de l'insuffisance de leur immunité.

4/ Chez deux de nos malades, l'histoire tuberculeuse (qu'il s'agisse d'une tuberculose tertiaire ou d'une simple primo-infection naturelle ou par le

BCG) a eu une influence cliniquement nette sur l'évolution de leur affection allergique. Cette influence peut d'ailleurs avoir été diverse, qu'il s'agisse du début d'une affection allergique chez un sujet jusque-là simple porteur de la tare, qu'il s'agisse, comme c'est plus fréquent, d'une aggravation ou d'un changement d'organe de choc.

TABLEAU IV

! Intensité !	! IP 48 (11 cas) !	! PMKO (5 cas) !	! BCG (9 cas) !
! 0 !	! 4 (36,3 %) !	! 4 (80 %) !	! 4 (44,4 %) !
! + !	! 3 (27,3 %) !	! 0 !	! 4 (44,4 %) !
! ++ !	! 4 (36,3 %) !	! 1 (20 %) !	! 1 (1,2 %) !

La lecture de ce tableau permet de constater que le pourcentage des réactions cutanées très fortes n'est pas particulièrement élevé dans cette catégorie où l'allergie tuberculinique a toutes chances d'avoir eu un rôle déterminant dans l'évolution du syndrome allergique en cause. Il est donc au moins hâtif de tabler sur l'importance de la réponse cutanée pour conclure à l'authenticité d'une allergie due à l'hyperergie tuberculinique.

*
* *

De ces 4 tableaux et de leurs commentaires, il se dégage déjà une première impression générale. Il semble bien que le seul terrain allergique général d'un sujet suffise à augmenter la vigueur de la réaction cutanée tuberculinique, et prolonge vers la vieillesse cette "mémoire immunologique" cutanée qui, faute de réinfestation exo ou endogènes, finit par s'éteindre chez les sujets non porteurs de la tare allergique. Par contre, l'importance de cette réaction purement cutanée

ne permet en rien de préjuger si l'allergie tuberculinique joue un rôle actuel dans le déclenchement ou l'entretien des syndromes allergiques que nous avons à traiter.

B - Etude des réactions syndromiques aux tests

Dans les paragraphes suivants, nous ne considérerons plus l'importance de la réaction cutanée, mais les réactions générales provoquées par les tests. Il importe d'ailleurs de distinguer deux types parmi ces réponses.

- On observe assez souvent le soir des tests, une réaction de malaise, de céphalée ; parfois une poussée fébrile, tous signes qui ont fait donner à ces manifestations le nom de grippe tuberculinique. Cette grippe témoigne sans doute d'une particulière sensibilité aux protéines tuberculiniques, mais elle manque d'individualité clinique et peut être considérée à la rigueur comme un simple choc protéinique. Elle ne doit donc pas être retenue comme une preuve suffisante d'hyperergie tuberculinique vraie.

- Par contre, l'authenticité de la réaction syndromique est beaucoup plus sûre quand le test est suivi de la reproduction du syndrome allergique en cause, ou au contraire de son atténuation, surtout si ces modifications surviennent après un délai de 24 à 36 heures, correspondant à la mise en oeuvre de mécanismes d'allergie tissulaire.

Les tableaux 5, 6, 7 et 8 montrent les cas où une réaction syndromique ainsi comprise a été constatée avec la tuberculine IP 48 à 3 unités, l'antigène méthylé dilué au 1/1500, la PMKO titrée à 5 microgrammes par injection et le BCG tué (1/80 de milligr par injection). On constatera que le déchet est important par rapport aux seules réactions cutanées, si on excepte l'antigène méthylé qui, de toutes façons, ne donne pas de réactions locales.

TABLEAU V

Réactions syndromiques à la Tuberculine IP 48

Réponse cutanée	Nombre de tests	Réactions syndromiques	Pourcentage
	253	25	10 %
0	78	2	2,5
+	95	5	5,2
++	81	18	22,2

TABLEAU VI

Réactions syndromiques après tests à l'Antigène Méthylique,
ou après un court traitement d'épreuve, vue l'absence de réactions locales

Réponse cutanée	Nombre de tests ou de trait ^{ts} d'épreuve	Nombre de réactions syndrômiques	Pourcentage
0	26	8	30,7 %

TABLEAU VII

Réactions syndromiques après Test à la PMKO

Réponse cutanée	Nombre de tests	Réactions syndromiques	Pourcentage
	100	4	
0	35	2	5,6 %
+	8	0	0
++	24	3	12,5 %

TABLEAU VIII

Réactions syndromiques au BCG Test

Réponse cutanée	Nombre de Tests	Réactions Syndromiques	Pourcentage
	100	4	
0	56	1	1,7 %
+	41	3	6,3 %
++	3	0	0

En comparant ces 4 tableaux, on constate que c'est la tuberculine IP 48 qui donne la meilleure concordance entre l'intensité des réactions locales et l'existence d'une allergie vraie au bacille de Koch ou à ses produits de dégradation. Cette concordance paraît beaucoup moins nette pour les tests à la PMKO et, bien que ces tableaux ne le mettent pas en évidence, ces cas de réaction syndromiques à la PMKO ont également donné des réactions syndromiques à la tuberculine : nous n'avons pas trouvé de réaction générale à la PMKO, sans réaction générale à la tuberculine. La discordance devient complète avec nos tests au BCG tué. Il semble bien que si le BCG test peut témoigner du degré d'immunité du sujet par une réaction cutanée qui n'est en fait que l'équivalent d'une réaction de Koch éventuellement très intense, le BCG tué, du moins à la dose où nous l'avons employé, n'a pas, au même titre que la tuberculine et ses dérivés, la propriété de susciter des réactions locales ou syndromiques à proprement parler allergiques. On peut se demander en effet s'il s'agit d'une différence qualitative ou seulement quantitative puisque le BCG est par ailleurs capable de développer chez le sujet vierge une allergie tuberculinique indifférenciable de celle provoquée par la primo-infection naturelle. Nous relaterons pourtant le cas troublant (Isabelle P.) d'un eczéma qui n'a cédé qu'à une désensibilisation au BCG (Il n'est pas exclu que cette en-

fant, vivant en milieu semi-rural, ait été infectée par un bacille bovin).

Quant à l'antigène méthylique, l'absence de toute réaction cutanée ne permet pas de faire les mêmes comparaisons que pour les autres antigènes bacillaires, et il a toujours été testé dans un second temps chez des malades ayant eu de fortes réactions locales ou syndromiques à la tuberculine ou ayant un passé tuberculeux évocateur ; mais c'est avec cet antigène que l'on obtient le plus de réactions syndromiques probantes. En outre, il plane un doute sur la stabilité des dilutions de tuberculine, alors que l'antigène méthylique, qui est un extrait alcoolique, est d'une remarquable constance d'action. Aussi est-ce le plus souvent avec cet antigène que nous avons mené nos tentatives de désensibilisations spécifiques, pour peu que les malades aient eu des réactions focales aux 2 allergènes.

Nous reconsidérons d'ailleurs ce problème actuellement, car il nous semble que l'instabilité de la tuberculine est plus pratendue que réelle, du moins aux concentrations utilisées pour les tests, sinon aux concentrations de traitement. En faisant des tests comparatifs avec des dilutions datant de plusieurs mois (conservées au froid) et des dilutions extemporanées, nous n'avons, le plus souvent pas trouvé de différence significative. CHARPIN et Coll. ont fait la même remarque et la même distinction en fonction des taux de dilution.

Pour conclure ce paragraphe, nous dirons que, parmi les allergènes employés, c'est l'IP 48 qui paraît le plus fidèlement représentatif de l'hyperergie tuberculinique, mais sur le plan pratique du traitement l'antigène méthylique est d'un maniement plus simple et nous a donné des résultats probants ; l'existence de certaines dissociations doit pousser malgré tout à les essayer tous dès que l'on a une raison particulière de soupçonner une hyperergie au bacille de Koch.

C - Un point essentiel est de rechercher l'existence d'un rapport entre l'existence d'une tuberculose clinique, passée ou actuelle et la provocation de réactions syndromiques par les tests de la série tuberculinique.

Dans le tableau ci-dessous, nous avons regroupé 43 sujets ayant une histoire tuberculeuse clinique, le plus souvent ancienne et considérée comme guérie ou du moins stabilisée de longue date à la suite de traitements antibiotiques divers. Tous avaient d'autre part, par définition, une affection allergique pour laquelle ils nous consultaient. Nous classons les réponses d'abord en fonction de l'intensité de la réaction cutanée, et dans la colonne voisine, nous indiquons le nombre de cas où une réaction syndromique a été observée. Comme nous l'avons fait remarquer, les tests à l'antigène méthylique ne comportent pas de réaction locale et ne sont donc pas ventilés.

TABLEAU IX

43 tuberculeux anciens ou actuels

	Testé à 3 U IP 48			Testés PMKO			BCB Tests			Test à A.M.	
intensité réponse	Nbre de Tests	Réact. syndr.	%	Nbre de Tests	Réact. syndr.	%	Nbre de Tests	Réact. syndr.	%	Nbre de Tests	Réact. syndr.
0	5	1	20 %	2	1	50 %	7	0	0		
+	13	1	8,4 %	0	0	0	12	0	0		9
++	25	5	20 %	6	1	16,6 %	1	1	100 %		
Total	43	7	16,3 %	8	2	25 %	20	1	5 %		

L'examen de ce tableau, où l'emploi des pourcentages est certainement abusif, montre que même chez les anciens tuberculeux avérés, le fait d'avoir une hyperergie cutanée à la tuberculine n'implique pas forcément que l'allergie tuberculinique a un rôle quelconque dans le syndrome allergique à traiter. 5 seulement sur 25 de ces hyperergiques ont eu des réactions syndromiques convaincantes induites pour 3 u d'IP 48 ; 2 sur 18 ont eu de telles réactions malgré une sensibilité

cutanée tuberculinique moyenne ou faible (exigeant 10 ou même 50 unités pour obtenir une réaction locale). Globalement, c'est 16 % seulement d'anciens tuberculeux dont les manifestations allergiques actuelles sont induites par la sensibilisation à la tuberculine. Cela n'est pas très considérable, mais tout de même, si l'on se rapporte aux totaux du tableau IX on constate que l'existence d'une tuberculose maladie fait passer à 16 % les chances de voir la sensibilité tuberculinique jouer un rôle dans l'allergie, alors qu'elles ne sont que de 8, 5 % chez des allergiques dont l'histoire tuberculeuse se résume à une primo-infection banale. (Dans cette comparaison, nous avons soustrait des chiffres totaux et des pourcentages globaux du tableau V les éléments repris dans le tableau IX, correspondant précisément à des sujets anciens malades). L'existence d'une tuberculose maladie double donc sensiblement les chances de se trouver devant une allergie d'ordre tuberculinique, tout en laissant ces chances encore assez faibles.

Quant aux réactions syndromiques au BCG, à la PMKO et à l'antigène méthyl-lique, elles sont toutes recouvertes par les réactions à la tuberculine. Certes, il peut y avoir eu des dissociations dans l'intensité des réactions locales entre tel ou tel des antigènes utilisés, mais tous ceux qui ont eu des réactions syndromiques à ces antigènes (2 à la PMKO, 1 au BCG, 9 à l'antigène méthyl-lique) en ont eu aussi à la tuberculine.

D - Considérations chiffrées concernant plus particulièrement le PMKO

On sait que, s'il faut en croire ceux qui ont isolé le lipopolysaccharide, la sensibilité cutanée à son égard serait un témoin de l'aptitude de l'organisme à résister à l'infection tuberculeuse ; à l'opposé, la sensibilité à la tuberculine serait un témoin de l'infection tuberculeuse elle-même.

Toujours d'après les mêmes auteurs, qui ont expérimenté les deux allergènes sur un nombre considérable de tuberculeux, les uns, en pleine évolution, les autres guéris ou n'ayant fait que des manifestations mineures et peu extensives, on voit un fort pourcentage de dissociations entre un test à la tuberculine faible

et un test PMKO très fort dans les cas de tuberculose maîtrisée. A l'inverse, quand la tuberculose a débordé des défenses insuffisantes pour éclater en maladie clinique, on trouve un plus grand nombre de cas où la dissociation se fait vers une hyperergie à la tuberculine et une sensibilité très modérée à la PMKO. Tout se passerait comme si la tuberculine témoignait de l'infection actuelle, et le PMKO de l'immunité constituée. Nous avons cherché une confirmation de ces faits en relevant, parmi ceux de nos malades qui ont été testés à la fois à la tuberculine IP 48 et à PMKO (67), les concordances et les discordances dans l'intensité des réponses cutanées (Tableau X). Ce tableau ne concerne que des tuberculeux anciens et guéris, ou de simples primo-infectés, car nous ne nous sommes pas livrés à un travail de comparaison (du reste déjà fait par Melle Choucroun sur de plus larges bases) sur des malades en évolution qui ne fréquentent guère une consultation externe de maladies allergiques. Notre recrutement se situe donc dans la catégorie qui devrait avoir une proportion notable de tests prédominants à la PMKO.

TABLEAU X

0 31	PMKO 0	23		
	PMKO +	3	8	8
	PMKO ++ ou RF (4)	5		
+ 15	PMKO 0	4		
	dont 1 avec RF à négat. à PMKO			
	PMKO +	3	11	11
	PMKO ++	8		
++ ou ++ et RF 21 67	PMKO 0	17		
	PMKO +	0	4	4
	PMKO ++	4		
	(aucun de ces 4 RF n'a de réaction focale à)		avec RF	<u>23</u>
		Total :	<u>67</u>	

Sur les 67 malades testés à la fois à la Tuberculine et à la PMKO, on retrouve globalement 36 tests positifs ou très positifs à la Tuberculine dont 8 avec réaction syndromique à ce test, ce qui représente 52 % de positivité. Ce pourcentage nettement plus faible que la moyenne généralement admise doit s'expliquer par la forte proportion d'enfants dans le lot sur lequel l'expérimentation à la PMKO a été pratiquée. Par contre on ne trouve que 23 tests positifs à la PMKO sur 67, soit environ 34 % ; ceci va plutôt à l'encontre de ce que l'on aurait pu attendre de sujets particulièrement aptes à développer certains types d'anticorps.

Par contre, l'examen du tableau apporte une confirmation statistiquement modeste aux constatations de KOURILSKY et CHOUCROUN. C'est parmi les sujets à test à la tuberculine faible que l'on retrouve la plus forte proportion de tests ++ à la PMKO (8 sur 15) 50 % alors que les tests tuberculiniques très violents ne s'accompagnent que dans 4 cas sur 21 (20 %) de tests plus ou ++ à la PMKO.

L'étude détaillée des cas de dissociation entre les réponses cutanées ou générales à la tuberculine et à la PMKO et les rapports entre ces dissociations et le type de passé tuberculeux du malade serait fastidieuse à imposer dans le détail. Elle serait en outre sans valeur statistique. Disons seulement qu'elle paraît confirmer les vues de Kourilsky et Melle Choucroun dans ce domaine.

Au total, la courte expérience que nous avons des tests systématiques à la PMKO chez nos malades nous permet de penser que le terrain allergique n'est pas en lui-même une cause d'anormale fréquence de l'allergie à ce lipo polysaccharide. Par contre, comme nous l'avons vu pour la tuberculine, le terrain spécial paraît favoriser, parmi les tests cutanés positifs, une plus forte proportion de tests localement très importants. Nous retrouvons dans une certaine mesure le balancement fréquent entre Tuberculine ++ et PMKO faible ou nulle, et vice versa, mais souvent aussi l'hyper positivité intéresse les deux allergènes.

Quant au rapport supposé entre ces dissociations et le type du passé tu-

berculeux du malade, nous ne l'avons pas retrouvé, mais la modestie de notre base statistique ne nous permet aucune conclusion.

E - Interaction éventuelle entre tuberculine et allergènes non tuberculiniques

Nous avons cherché à rapprocher les réponses cutanées très fortes aux antigènes tuberculeux éventuellement accompagnés de réactions syndromiques, et les réponses locales ou syndromiques nettes à des allergènes classiques. On peut en effet se demander si l'hyper réactivité Tuberculinique n'est pas plus souvent le fait d'une sorte d'entraînement de la réactivité cutanée ou générale, par un allergène puissant, voir le fait d'une certaine parenté antigénique avec celui-ci plutôt que la preuve d'une authentique allergie au Bacille de Koch.

La question se pose sur le plan des réactions purement cutanées. Nous avons vu en effet que la fréquence des tests tuberculiniques positifs ne décroît pas dans les tranches d'âge les plus élevées d'une population allergique, contrairement à ce qui se passe dans des statistiques basées sur des populations non triées. De même, la proportion des réactions cutanées fortes et très fortes est particulièrement élevée dans la population allergique indépendamment de toute signification allergique vraie.

Dans le tableau suivant (Tableau XI) nous avons sélectionné, parmi les malades ayant eu des réactions tuberculiniques positives, ceux qui ont fait des réactions cutanées très fortes à l'un ou l'autre des allergènes classiques les plus courants. Pour plus de clarté, nous n'avons conservé que la poussière, la Candidine à laquelle nous avons adjoint les rares cas de sensibilisation vraie à des dermatophytes, et enfin en un même groupe les germes pyogènes et entéro-pathogènes. Pour tenter de dégager des différences significatives, nous n'avons conservé que les sensibilisations standard uniques ou fortement prédominantes à un allergène ou à un groupe d'allergènes de même nature ; en effet la prise en considération des polysensibilisations aurait rendu le tableau ininterprétable.

Sur le matériel ainsi défini, nous avons relevé les cas de très forte positivité cutanée soit à la Tuberculine, soit à la PMKO (les cas ++ à la PMKO étaient d'ailleurs le plus souvent aussi ++ à la Tuberculine, comme nous l'avons vu).

TABLEAU XI

Tests ++ à un all. standard ou avec R. Focale		φ ++	PMKO ++
Poussière	38	17 (44 %)	4 (sur 9 testés) (----> 44 %)
Candidine	24	5 (20 %)	3 (sur 7 testés) (----> 43 %)
Microbes	34	12 (35 %)	6 (sur 13 testés) (----> 46,1 %)

On voit que les différences de pourcentages ne sont pas très considérables et ne doivent pas être considérées comme statistiquement significatives. Nous devons dire que cette constatation nous a surpris, car tout au long de cette expérimentation, nous avons eu l'impression subjective qu'on trouvait avec une particulière fréquence la concordance entre une allergie à *Candida Albicans* et des tests cutanés non spécifiques mais puissants à la tuberculine. Les chiffres exposés dans ce tableau viennent contredire cette impression. Par contre, en retournant le problème et en ne prenant en considération que les cas où une allergie tuberculinique vraie paraît pouvoir être retenue, on trouve parmi ceux-ci une importante proportion de réponses purement cutanées mais très fortes à la Candidine, sans réaction syndromique à cet allergène (33 %, au lieu de 20 % pour les autres allergènes standard), confirmant dans une certaine mesure notre impression d'ensemble.

Pour nous résumer, de ce paragraphe il paraît se dégager que l'hyperergie cutanée à la Tuberculine et à la PMKO ne paraît être satellite d'aucune allergie classique particulière, mais que par contre il se pourrait que l'allergie tuberculinique authentique entraîne parfois une hyperergie purement cutanée à la Candidine.

DEBOUCHES THERAPEUTIQUES

Quand, à la suite des tests, et en accord avec l'histoire clinique du malade, il paraît raisonnable de retenir à la base d'un syndrome allergique le rôle déterminant d'une allergie tuberculinique, deux voies thérapeutiques s'ouvrent :

A - la plus logique est l'antibiothérapie

En effet, pour qu'il y ait maladie il faut nécessairement qu'il y ait présence d'allergène donc présence en un point quelconque de l'organisme de bacilles vivants, éventuellement susceptibles de se réactiver. Que ces bacilles soient le reliquat d'une primo infection ou d'une tuberculose tertiaire considérée comme guérie, ou qu'ils soient apportés par des recontaminations épisodiques qui entretiennent ainsi l'allergie, le fait demeure, et on est tenté de les détruire par les antibiotiques, tarissant du même coup la source d'allergènes. CHARPIN et BESSON ont eu recours à ce traitement, avec des résultats parfois convaincants. Il nous semble pourtant que l'on doit faire là quelques remarques. La plus importante, quand il s'agit d'anciens tuberculeux, est qu'ils ont pratiquement toujours été traités longuement par des associations antibiotiques diverses. Si celles-ci n'ont pas réussi à stériliser définitivement un petit foyer torpide tapi au creux d'un ganglion inaccessible aux drogues véhiculées par voie sanguine, il y a bien peu de chances qu'une reprise de traitement y réussisse mieux que les tentatives précédentes.

Si par contre le malade est vierge de toute antibiothérapie, soit qu'il ait pour tout passé une primo infection méconnue, soit que sa tuberculose date d'avant l'ère des antibiotiques, le traitement direct conserve toutes ses chances. Mais on doit craindre alors la mauvaise adaptation d'un traitement qui ne repose sur aucune constatation bactériologique tangible, et de constituer ainsi des résistances qui pèseront lourdement sur le traitement ultérieur, en cas de réveil de la

tuberculose clinique.

Enfin, à deux reprises nous avons observé, lors de la mise sous antibiotiques d'une de nos malades, des réactions allergiques dramatiques qui nous ont contraints à changer de ligne de conduite étant donné qu'il s'agissait d'une maladie réputée stabilisée après un très long passe de tuberculose multi viscérale.

Il reste bien entendu que toutes ces réserves sont balayées si l'examen clinique et radiologique, voir les examens spécialisées et notamment génito urinaires, mettent en évidence un foyer actif. Le traitement antibiotique s'impose alors à l'évidence, quitte à ce qu'on le couvre par une corticothérapie pour éviter les accidents allergiques qui passent alors au 2ème plan.

B - L'autre voie thérapeutique concevable est la désensibilisation spécifique

Dans l'ignorance de la Pathogène exacte des troubles et en l'absence de tout signe objectif de l'existence d'un foyer tuberculeux actif, on est autorisé à se tourner vers des méthodes purement allergologiques et à négliger l'antibiothérapie.

Dans une première période nous avons utilisé surtout pour les désensibilisations des dilutions d'antigène méthylique, que nous pensions plus maniables que la tuberculine, parce que d'une activité plus stable dans les dilutions poussées. On craint en effet que les dilutions de Tuberculine IP 48 ne perdent rapidement une partie de leur activité, notamment par adsorption sur les parois des flacons, et nous n'avons pas l'expérience des conservateurs (TWIN 80 notamment) que certains proposent d'adjoindre aux solutions pour en pérenniser l'activité.

Des résultats souvent favorables, alors même que les réactions syndromiques aux tests à l'Antigène Méthylique étaient moins probantes que celles des tests à la Tuberculine, nous ont encouragés à poursuivre dans ce sens.

Puis nous avons pu constater que le vieillissement prématuré des dilutions de Tuberculine, obligeant à refaire toute l'échelle des dilutions successives à chaque séance de désensibilisation était plus prétendu que réel. Les flacons conservés au réfrigérateur nous ont paru garder une activité constante pendant au moins deux mois. Nos traitements à la Tuberculine diluée ont alors été plus fréquents. La conservation des solutions de PMKO ne paraît pas poser de problèmes particuliers.

Le rythme des injections a été en général d'une par semaine avec une progression des doses d'une fois sur l'autre, comme s'il s'agissait d'un traitement pré-saisonnier, tendant à faire accepter par le malade des doses d'allergènes qui ont plafonné :

- pour la Tuberculine, à la dilution titrant 1/10 d'Unité par cc ;
- pour l'Antigène Méthylique, à la dilution au 1/150 (soit 1/10 de la solution diluée au 1/15 commercialisée par l'Institut Pasteur,
- pour la PMKO, à la solution titrant 5 % par centimètre cube (dilution au 1/10 de la solution de base qui nous sert pour les tests, aimablement mise à notre disposition par Mlle L. Choucroun.

En fait, souvent des résultats instables et le manque de netteté des réactions syndromiques de surdosage nous ont conduits à faire de longs paliers à dose fixe aussitôt qu'une dose paraissait assurer une amélioration franche. C'est là affaire de cas individuels et nous n'avons pas de technique définie quant à la façon de mener la désensibilisation. Elles doivent en tous cas être prolongées assez longtemps. Dans l'ensemble, par leur rythme, leur allure générale, leurs incidents, ces traitements rappellent assez les désensibilisations à Candida-Albicans.

Il faut encore ajouter une note un peu pessimiste qui nous est donnée par nos dossiers les plus anciens. Certains d'entre eux, après des débuts prometteurs, et parfois un ou deux ans d'un état clinique satisfaisant, rechutent et sont alors peu ou pas sensibles à la poursuite ou à la reprise de la désensibilisation tuberculinique.

Cet échappement tranche avec l'habituellement remarquable constance des désensibilisations à Pneumallergènes que l'on retrouve semblables à elles-mêmes à des années de distance, avec conservation du pouvoir curateur dès la reprise de désensibilisation spécifique. Au total, nous avons traité par désensibilisation 29 malades.

a - 18 ont été traités uniquement avec l'un des 3 allergènes de la série tuberculinique, ou ont reçu une désensibilisation mixte associant un pneumallergène ou un allergène fongique : en effet nous avons classé dans ce groupe quelques traitements mixtes ou l'évolution et les incidents de désensibilisation ont montré que l'allergène tuberculinique était de loin le principal déterminant. En bonne logique nous aurions dû, sitôt notre conviction faite à ce sujet, abandonner l'allergène accessoire. Nous avons hésité parfois à le faire devant des réactions cutanées importantes à cet allergène classique, en pensant que, sans avoir d'influence directe sur le syndrome à traiter, il permettrait peut-être une utile modification du terrain du malade.

Ces 18 malades se répartissent comme suit :

TABLEAU XII

Allergène utilisé	Nombre de cas	Résultats		
		0	utile	bon
Tuberculine	6	0	1	5
Antigène Méthylique	10	3	6	1
P M K O	2	0	0	2

Ce tableau fait ressortir la supériorité de la Tuberculine sur l'antigène méthylique ; nous avons dit pourquoi nous l'utilisions peu au début de notre expérience.

b - 11 malades ont été traités par désensibilisation mixte, mais cette fois parce que nous avons obtenu des réactions syndromiques aussi probantes avec un allergène classique et avec un allergène de la série tuberculinique. Les résultats de ces traitements sont portés dans le tableau suivant, mais il est bien entendu très difficile de déterminer ici quelle est la part de l'allergène standard et celle de la Tuberculine dans le résultat thérapeutique. Notons toutefois qu'il n'y a là aucun échec complet, ce qui paraît devoir être mis au crédit de l'association thérapeutique.

TABLEAU XIII

Allergène	Nombre	Résultat		
		0	Utile	bon
Tuberculine	1		1	
Antigène méthylique	8		4	4
P M K O	2		1	

c - Enfin, nous tentons un rapprochement entre le type de passé tuberculeux, le type de désensibilisation qu'a subi le malade et le résultat obtenu.

= sur 10 malades qui ont dans leurs antécédents une tuberculose pulmonaire ou séreuse évolutive, la désensibilisation mono allergénique à la tuberculine l'emporte largement, et les résultats sont favorables.

TABLEAU XIV

Sur dix anciens tuberculeux

Résultat	Tuberculine, A.M. ou P M K O seul	Association à d'autres allergènes
Bon	4	2
Utile	2	0
Nul	2	0

= sur 19 malades dont le passé bacillaire se résume à une primo infection, méconnue le plus souvent, l'association poly allergénique a été préférée une fois sur deux, soit d'emblée, soit secondairement devant un résultat douteux, et de fait les résultats incomplets sont plus nombreux.

TABLEAU XV

Résultat	Tuberculine, A.M. ou P M K O seul	Association à d'autres allergènes
Bon	3	2
Utile	6	6
Nul	1	1

De ces derniers tableaux, il semble se dégager que si le type du passé tuberculeux n'influe pas d'une façon très nette sur l'intensité des réactions cutanées à la tuberculine, ni même sur les réactions focales provoquées par ces

tests, par contre il paraît influencer sur le résultat de la désensibilisation, quand celle-ci a été décidée ; les hyperergies tuberculiniques décelées chez d'anciens malades semblent avoir plus de chances de déboucher sur une désensibilisation efficace que celles qui ne sont que le souvenir d'une primo infection sans incidents. A notre sens, ceci apporte un argument à l'appui de l'hypothèse d'un foyer rémanent et torpide à l'origine des accidents allergiques par sensibilisation à la Tuberculine.

QUELQUES OBSERVATIONS

Dans les pages qui vont suivre, nous rapportons quelques observations qui, à des titres divers, nous ont paru particulièrement démonstratives de certains aspects du problème.

Monsieur B.... G.

Malade de 55 ans, venu consulter pour un asthme caractérisé. Il s'agit d'un Targui dont l'injustice du sort a voulu qu'il devienne poinçonneur de métro à Paris.

Il a fait une pleurésie séro-fibrineuse en Tunisie à la suite de laquelle il a continué à toussailer jusqu'à ce qu'il se soit réfugié en Métropole où il est poinçonneur de métro. Depuis qu'il exerce cette profession, sa toussailerie a évolué vers un asthme caractérisé qui le gêne dès qu'il reprend son travail dans le souterrain.

Le bilan pneumologique est entièrement négatif. Il semble bien que la pleurésie n'ait laissé aucune trace ni radiologique, ni clinique. Les tests standards que nous avons pratiqués n'ont montré aucune sensibilisation, pas même à la poussière comme on aurait pu s'y attendre, étant donné le rythme de ces troubles. Par contre le test à la tuberculine à trois unités a entraîné une réaction locale importante et une réaction d'amélioration clinique de sa dyspnée très caractérisée. Cette amélioration a été retrouvée également après le test à l'antigène méthylique dilué et c'est avec l'antigène méthylique dilué que nous avons entrepris une désensibilisation qui a évolué de bout en bout pratiquement sans incident avec un résultat clinique que l'on peut considérer comme parfait. En fin de traitement, il recevait une injection tous les mois et demi ou tous les deux mois de 1 cc d'antigène méthylique dilué au 1/15.

Monsieur B. a atteint l'âge de la retraite et est reparti dans son Sahara natal apparemment complètement guéri.

Madame B.... M.

Femme de 69 ans, envoyée par le pneumophtisiologue pour un asthme, cette malade a présenté il y a une dizaine d'années, une série d'épisodes bronchitiques qui n'ont d'abord pas attiré l'attention, puis qui, après 4 ans d'atermoiements et devant des examens enfin sérieux, ont fait la preuve de leur nature tuberculeuse.

Madame B. a alors été traitée par traitement triantibiotique avec stérilisation rapide de son expectoration, amélioration de son état général considérable, mais la caverne ne s'est absolument pas comblée. Aucune collapsothérapie chirurgicale n'est décidée ; l'état général de la malade est bon, les contrôles bactériologiques répétés au cours des années suivantes restent normaux et ce n'est qu'il y a deux ans que, changeant de médecin, les phtisiologues qui sont amenés à la voir à nouveau, alarmés par la persistance de cette large caverne, font une

nouvelle tentative de traitement triantibiotique qui n'amène, de nouveau, aucune espèce d'amélioration de la caverne résiduelle. Tout au long de cette évolution s'est, d'autre part, développé parallèlement une dyspnée paroxystique absolument indépendante de la dyspnée permanente consécutive aux séquelles pulmonaires de sa tuberculose, avec des crises de plus en plus fréquentes et de plus en plus importantes et c'est pour cet asthme typique, évoluant sur un terrain tuberculeux caractérisé, que nous avons été amenés à voir cette malade. Il est à noter que les divers épisodes du traitement antibiotique de sa tuberculose n'ont paru avoir aucune influence, ni bonne, ni mauvaise, sur l'intensité et la fréquence de ses crises d'asthme.

Au moment où nous la prenons en charge, il s'agit d'une malade en état de dyspnée d'effort quasiment constante, avec des renforcements paroxystiques d'allure très spasmodique et qui a une expectoration muqueuse mais non purulente. Tous les examens bactériologiques refaits par nos soins sont restés négatifs et l'image radiologique montre une caverne inerte sans changement depuis déjà plusieurs années.

L'inventaire allergique est assez pauvre, ne mettant en évidence qu'une sensibilisation importante au candida albicans, avec ébauche de réaction syndromique d'asthme, une réaction cutanée à la tuberculine très violente avec une réaction asthmatique extrêmement précise. Les tests à l'antigène méthylique et au BCG amènent, au contraire, une amélioration de la dyspnée assez caractéristique. Un traitement mixte est décidé, utilisant à la fois la candidine au millionième et l'antigène méthylique au 1/100 avec une amélioration dans l'ensemble assez rapidement obtenue. Des réactions syndromiques de relance de l'asthme sont toutefois notées dès que l'on augmente le taux des injections un tant soit peu trop vite et notamment, la malade est complètement déséquilibrée par un traitement mal adapté pendant une période de vacances où l'infirmière s'est trompée de dose dans l'utilisation de l'antigène méthylique. Les doses étant réétablies, la dyspnée de Mme B. s'améliore à nouveau, mais il est évident que, si on a réussi à supprimer les crises paroxystiques, on est sans aucune influence sur la dyspnée d'effort continu qui correspond à son amputation respiratoire.

A l'heure actuelle, Mme B. est entretenue, depuis deux ans maintenant, par des injections approximativement mensuelles ou tous les deux mois, de candidine et de tuberculine à une dose fixe et très minime.

On ne peut toutefois pas se permettre d'abandonner tout à fait, car au bout de deux mois après, la dyspnée paroxystique reprend et la malade revient d'elle-même réclamer une injection de désensibilisation.

Monsieur C.... A.

Malade de 50 ans qui consulte pour un coryza spasmodique, une toux spasmodique et une dyspnée asthmatiforme qui évolue depuis le printemps 64.

Dans ses antécédents on note une tuberculose pulmonaire droite excavée, importante en 1931 qui a été traitée à l'époque par thoracotomie et pneumothorax droit. Il reste de cet épisode d'importantes séquelles pleuro-pulmonaires calcifiées et plus ou moins rétractiles. D'autre part, ce malade est un obèse, ce qui ne contribue pas à améliorer les épreuves fonctionnelles.

On note un déficit de la capacité vitale qui atteint 50 %. Le rapport de Tiffeneau est à 0,47, mais très largement amélioré par les sympatomimétiques.

Les tests pratiqués n'ont montré en tout et pour tout qu'une sensibilité cutanée importante à la poussière, mais sans réaction focale caractérisée et un test à la tuberculine à trois unités a entraîné une réaction locale considérable mais aussi une réaction syndromique caractérisée et ceci à plusieurs reprises. Les autres tests microbiens et les autres pneumallergènes sont restés intégralement négatifs.

On a donc mis en oeuvre une désensibilisation mixte à la poussière et à l'antigène méthylique utilisé en dilutions au 1/1500 avec des résultats qui ont été très rapidement probants. Mais il plane un doute sur cette observation étant donné que la désensibilisation a été mixte. Nous pensons, a posteriori, qu'il eût sans doute mieux valu ne pas utiliser la poussière puisque, en tout état de cause, celle-ci n'avait pas entraîné de réaction syndromique lors de la période des tests.

Madame C.... S.

Malade de 40 ans qui vient consulter pour une dyspnée asthmatique et une dyspnée d'effort.

Les coordonnées allergiques sont assez banales. Il faut noter qu'elle a un passé de tuberculose pulmonaire vieux de 10 ans, traité à l'époque par les antibiotiques et parfaitement guéri depuis, semble-t-il, sans la moindre rechute.

Son inventaire met en évidence une sensibilité tout à fait banale à la poussière, y compris une réaction syndromique d'asthme provoqué. Le test à la tuberculine provoque lui aussi une réaction locale importante et une réaction syndromique.

La désensibilisation est menée parallèlement avec les deux allergènes ce qui enlève beaucoup de sa force démonstrative à cette observation, avec un résultat néanmoins parfait.

Nous ne mentionnons ce cas que pour montrer une réaction de provocation de l'asthme par une intradermo à la tuberculine, qui est un des plus nets que nous ayons observé. On est en droit de se demander lequel de ces deux allergènes porte la responsabilité de l'amélioration clinique ; nous n'avons pas cru devoir les sé-

parer pour donner à cette malade son maximum de chances, mais ceci retire évidemment beaucoup du caractère démonstratif de l'observation.

Madame D.... A.

68 ans. Vient consulter pour un asthme sévère qui a évolué depuis l'âge de treize ans jusqu'à la soixantaine; puis, après une éclipse de huit ans environ, a repris récemment.

Elle présente d'autre part un eczéma vulvaire, une rhinite obstructive ou quelquefois une hydorrhée importante, une trachéite spasmodique enfin. Sur la plan général, c'est une malade atteinte d'une gibosité considérable, très maigre et dans un état général médiocre. Ses antécédents sont très chargés : elle a eu en effet une tuberculose séreuse, une tuberculose des crêtes iliaques, une tuberculose rénale pour laquelle elle a subi une néphrectomie et enfin récemment, une ostéite pétromastoïdienne dont la preuve bactériologique n'a pas été faite, mais dont il n'est pas interdit de supposer qu'elle devait être elle-même bacillaire. Elle n'a par contre jamais eu de tuberculose pulmonaire. Son mari est mort tuberculeux et elle-même a été pendant longtemps cuisinière dans un sanatorium. Il s'agit donc d'un passé tuberculeux particulièrement chargé, pour lequel elle a reçu tous les traitements antibiotiques connus au cours de l'évolution d'une tuberculose dont les dernières atteintes ne sont pas si anciennes.

Elle nous est adressée par les phthisiologues qui, après de nombreux bilans, considèrent sa tuberculose comme définitivement éteinte.

L'inventaire allergique met en évidence une sensibilité modérée à la poussière, au colibacille, au proteus et quelques autres sensibilisations faibles à différents microbes, mais aucun de ces tests n'a entraîné la moindre réaction syndromique. Par contre, le test à la tuberculine à trois unités IP 48 entraîne une réaction locale formidable, avec véritable escarre au point d'injection, une réaction générale faite de palpitations cardiaques, d'arythmie, de fièvre, réalisant une véritable grippe tuberculinique ; mais, d'autre part, pendant les jours qui suivent cette injection, son asthme va très nettement mieux.

Sur ces données, nous commençons une désensibilisation qui fut d'abord menée à l'antigène méthylique, avec des résultats certains mais incomplets. Nous n'entrerons pas dans le détail d'une désensibilisation qui a été très longue et qui a utilisé successivement antigène méthylique, la PMKO, avec quelques tentatives intermédiaires avec la désensibilisation à la poussière. On est toujours revenu à la désensibilisation à un allergène de la série tuberculinique, comme étant celle qui obtenait les meilleurs résultats sur son état général. Le résultat le plus immédiat et le plus définitif a été la suppression quasi instantanée de son eczéma vulvaire. L'asthme a été beaucoup plus résistant à telle enseigne qu'une tentative de traitement direct par antibiotiques anti-tuberculeux a été faite. Celle-ci s'est

soldée à deux reprises par des réactivations tellement spectaculaires de l'asthme que l'on a renoncé à la poursuite de ces tentatives. Il faut bien préciser que ces tentatives ont été menées sur une malade apyrétique, avec une vitesse de sédimentation normale et des bacilloscopies répétées négatives ainsi qu'un examen génital normal. Le résultat global de la désensibilisation n'est pas excellent ; elle va indiscutablement beaucoup mieux que lorsque nous l'avons prise en charge, mais elle reste encore très handicapée par une importante dyspnée d'effort et des poussées asthmatiques qui restent encore très gênantes. Nous classerons ce résultat parmi les résultats non pas bons, mais simplement utiles.

Nous avons surtout reporté cette observation pour mettre en évidence le fait que, même avec un passé tuberculeux surabondant, la thérapeutique directe anti-infectieuse a dû être abandonnée au profit d'une désensibilisation que nous espérons spécifique.

Nous suivons cette malade depuis maintenant près de quatre ans et nous pouvons en tous cas affirmer qu'en aucune circonstance la désensibilisation ne paraît avoir réactivé un quelconque ancien foyer tuberculeux.

Madame L.P.... N.

Agée de 25 ans, nous est envoyée par un gastro-entérologue à bout de thérapeutique pour une rectocolite hémorragique. Cette rectocolite évolue depuis un an sur une longue histoire de colite spasmodique et de diarrhée qui remonte à l'enfance. Cette malade présente d'autre part une urticaire capricieuse sans motivation alimentaire, endocrinienne ou infectieuse reconnue ; des plaques de névrodermite qui apparaissent ou disparaissent irrégulièrement, là aussi depuis l'âge de 5 ans ; une toux spasmodique quinteuse de temps à autre qui évolue plus ou moins en parallèle avec une rhinite accompagnée d'hyrorrhée ou quelquefois de jetage purulent ; une migraine tenace enfin, souvent elle aussi en parallèle avec le coryza.

Cet ensemble de troubles témoigne d'une imprégnation allergique assez profonde de cette malade, le terrain allergique étant d'ailleurs retrouvé chez sa mère.

L'inventaire allergique est assez complexe et assez riche. Le test à la poussière entraîne une réaction focale de réactivation de l'eczéma. Le test à la tuberculine à trois unités réagit très fortement sur le plan local et donne d'autre part une poussée de trachéite spasmodique très caractérisée. Ce test renouvelé, puis repris ensuite avec de l'antigène méthylique, donne à chaque fois des réactions colitiques ou des poussées de prurit généralisé.

Un traitement de désensibilisation utilisant l'antigène méthylique dilué au 1/1500 est ensuite entrepris. Il donne étonnamment rapidement une amélioration très spectaculaire de l'état digestif de cette jeune malade, état confirmé par des recto-

scopies et des prélèvements endoscopiques par le gastro-entérologue. Néanmoins, tous les autres troubles que nous avons signalés continuent à évoluer pour leur propre compte sans paraître influencés par cette thérapeutique.

Un peu plus tard, elle abandonnera la désensibilisation et à la suite d'un traitement sulfamidé intercurrent, fera une nouvelle poussée rectocolitique qui ne pourra être contrôlée que par une reprise de la désensibilisation à l'antigène méthylique. Entre temps, on a été amené à enrichir la désensibilisation en utilisant la poussière, puis une suspension d'*hemophilus influenzae*, car il s'est avéré que ce cas comportait une certaine dissociation des allergènes : la poussière étant active sur le coryza et les migraines de cette malade, la tuberculine sur ses troubles rectocolitiques et il semble que l'on n'ait rien trouvé qui soit directement responsable de ses troubles cutanés.

Cette jeune femme va actuellement parfaitement bien et il semble que ce soit un de nos cas les plus précis en matière d'influence de la tuberculine sur un état d'allergie digestive encore qu'il n'ait pu être mis en évidence aucune lésion de tuberculose intestinale ayant pu motiver une sensibilisation in situ.

Monsieur M.... R.

Malade de 49 ans, hospitalisé le 13 décembre 1965 pour un asthme grave, rebelle à toutes les thérapeutiques symptomatiques et, d'autre part, chez qui la corticothérapie est peu souhaitable du fait d'un diabète d'ailleurs léger.

Antécédent tuberculeux chargé : il a fait en 1948 une tuberculose pulmonaire multi-excavée-bilatérale, traitée par antibiothérapie mixte ; il a présenté deux rechutes, l'une en 1955, traitée par streptomycine, et une dernière rechute traitée là encore par association antibiotique en 1959. Quand nous le voyons en 1965, il semble que les lésions soient tout à fait stabilisées et non évolutives.

D'autre part, on constate, sur le plan allergique, une allergie caractérisée à l'aspirine qui entraîne, à chaque prise, des réactions oedémateuses et urticariennes ; une sinusite en 1958, qui paraît n'avoir pas été une sinusite purulente ; un eczéma des conduits auditifs.

Depuis le commencement de sa tuberculose en 1948, il s'est développé un certain état de gêne respiratoire, ponctué d'épisodes bronchitiques banaux et cette insuffisance respiratoire a pris progressivement les caractéristiques d'un asthme typique à crises paroxystiques.

L'inventaire allergique met en évidence une sensibilité assez franche au *candida albicans*, du moins sur le plan cutané, mais avec des réactions syndromiques douteuses. Par contre, une intradermo à trois unités de tuberculine IP 48 donne une réaction locale extrêmement violente avec oedème et induration de trois centimètres

de diamètre et un érythème qui atteint au moins 7 à 8 cm de diamètre. Simultanément au développement de cette réaction locale, il se développe une réaction syndromique caractérisée avec une crise d'asthme particulièrement violente. Devant la netteté de cette réaction, une désensibilisation est tentée à la tuberculine diluée au millième, mais chaque injection entraîne des réactions syndromiques un peu moins franches que lors des tests, mais suffisamment importantes toutefois pour que l'on soit amené à abandonner temporairement cette technique pour tenter une désensibilisation axée sur la candidine. Les résultats de celle-ci s'avèrent rapidement décevants et on revient à la tuberculinothérapie avec une dilution au 1/10 millième grâce à laquelle l'amélioration clinique de Monsieur M. est nette.

Ce traitement n'a guère que six mois de recul et n'est pas encore absolument concluant car, malgré la poursuite de cette tuberculinothérapie, quelques rechutes d'asthme ont été observées, rythmées notamment par des réinfections bronchitiques banales et nous sommes toujours à la recherche de la dose de stabilisation nécessaire pour entraîner un état clinique convenable. Toutefois, dans ce cas, la preuve du rôle de l'hyperergie tuberculinique dans l'évolution de la maladie asthmatique est certaine et les difficultés ne surgissent que sur le plan de la meilleure adaptation au traitement.

Soeur N.... N/

Cette religieuse de 38 ans nous est envoyée de Saïgon pour un ensemble d'uvéïte, épiscclérite et kératite évoluant indifféremment sur l'un ou l'autre oeil, sans notion très précise de saison préférentielle ni même d'aggravation par la luminosité. L'ensemble des troubles avait été considéré au Viet-Nam comme étant de nature tuberculeuse, bien que la malade n'ait aucun antécédent tuberculeux connu et que toutes les explorations bactériologiques et biologiques faites là-bas n'aient apporté la moindre preuve d'une quelconque tuberculose en activité.

Elle a été néanmoins mise à un traitement poliantibiotique qui n'a d'ailleurs eu aucune espèce d'influence sur l'évolution de ses troubles oculaires ni vers une aggravation, ni vers une amélioration. Elle a 11 % d'éosinophiles.

L'inventaire allergique standard n'a donné aucune sensibilisation. Les tests pratiqués à la tuberculine ont donné une très forte réaction locale à trois unités, suivie au bout de 36 heures d'une réaction syndromique de prurit oculaire très caractérisée. Le test à la PMKO a donné une très forte réaction locale, mais la réaction syndromique a été moins évidente ; c'est pourquoi on est resté sur la tuberculine pour la désensibilisation. Celle-ci, menée d'abord avec une dilution titrant 1/100 d'unités par cc, a entraîné une amélioration assez rapide et assez nette de sa conjonctivité, mais au prix de quelques réactivations locales tests initiaux, dès que l'on tentait d'augmenter tant soit peu la dose et d'assez fréquentes poussées de conjonctivite directement liées avec l'injection de la désensibilisante elle-même.

C'est pourquoi nous avons préféré descendre à une dilution au millième d'unités dont cette religieuse s'est administré elle-même 2/10 de cc toutes les semaines pendant tout l'été, avec un résultat clinique parfait.

Cette observation manque évidemment un peu de recul et nous n'en aurons pas davantage car elle retourne maintenant au Viet-Nam en emportant de quoi entretenir sa désensibilisation avec cette solution de tuberculine diluée. L'absence de toute preuve tuberculeuse directe dans cette observation fait évidemment planer un certain doute sur la spécificité du traitement. Néanmoins, les nettetés des réactions syndromiques et le résultat thérapeutique nous paraissent donner des présomptions assez importantes en faveur de cette spécificité.

Mademoiselle P.... I.

Enfant de 12 ans qui présente depuis l'âge de 18 mois un eczéma prurigo de Besnier qui prend peu à peu les caractères d'un eczéma atopique plus ou moins généralisé et, dans le meilleur des cas, se localisant au pli des aisselles, des coudes et derrière les genoux. Cet eczéma subit un certain nombre de poussées qui ont été consécutives d'abord à une vaccination par le BCG, ceci paraît avoir été très net ; ensuite à une revaccination variolique qu'il eût sans doute mieux valu éviter.

Le terrain allergique familial est certain. Elle-même a 11 % d'éosinophiles. Les tests mettent en évidence une sensibilité très importante à la poussière et au proteus, ces deux allergènes entraînant l'un et l'autre des réactions syndromiques d'aggravation de son eczéma.

Une désensibilisation est donc lancée sur ces deux allergènes. Elle est particulièrement difficile à équilibrer et on est amené à descendre à des doses vraiment infinitésimales pour un résultat qui n'est, malgré tout, qu'imparfait. Au cours de ce travail une cuti réaction faite à l'occasion d'une vaccination est suivie dans les 48 heures d'une relance spectaculaire de l'eczéma qui était sensiblement assoupi. On reprend alors la question sous l'angle d'une hyperergie tuberculinique. L'enfant fait successivement des réactions syndromiques qui vont toutes dans le sens d'une amélioration d'ailleurs, avec de l'antigène méthylé dilué au 1/150.000, de la PMKO à 0,5 gamma par injection, du BCG Tué dilué au 1/100; seul le test à la tuberculine IP 48 entraîne au contraire une relance assez caractérisée de l'eczéma autour du point d'injection et à distance.

Devant ces résultats assez spectaculaires, une désensibilisation est engagée, qui met en oeuvre du BCG Tué, car c'est celui qui a donné la meilleure réaction syndromique et c'est aussi le BCG fait il y a quelques années qui avait entraîné la relance d'eczéma la plus spectaculaire. Les résultats paraissent très remarquables, mais manquent encore un peu de recul pour pouvoir être considérés comme définitifs. Il s'agit toutefois là du seul cas que nous possédions, où le BCG pa-

raisse avoir un rôle très précis et cela est peut-être dû, comme nous le disions d'autre part, au fait que l'enfant, vivant en milieu semi-rural, peut avoir été contaminée par un bacille bovin.

Madame R.... A.

Femme de 37 ans, qui vient consulter pour un asthme typique, nocturne très paroxystique, avec des intervalles intercrises absolument libres. Elle a d'autre part une rhinite spasmodique et une trachéite spasmodique dont les crises précèdent généralement les crises d'asthme. La malade n'a aucun antécédent tuberculeux connu, la date de sa primo infection n'est pas repérée. Les radiographies pratiquées en Espagne, puis en France sont normales. Les examens complémentaires n'ont montré trace d'aucune tuberculose, bien qu'ils aient été poussés plus loin que d'habitude, puisque exceptionnellement on a été chercher la possibilité d'une tuberculose génitale méconnue.

L'inventaire des allergènes standard a été d'une grande banalité, ne montrant qu'une sensibilité modérée à la poussière, qui ne s'accompagne même pas d'une réaction syndromique très caractéristique et d'autre part, une sensibilité à la tuberculine avec test local important, mais là non plus, sans réaction syndromique. Par contre, le test à l'antigène méthylique au 1/100 qui ne donné évidemment pas de réaction cutanée, s'accompagne d'une amélioration qui ne paraît pas être due à une coïncidence, de son état dyspnéique. Cette réaction syndromique à l'antigène méthylique est retrouvée à plusieurs reprises et l'on entreprend une désensibilisation d'abord mixte, car on n'ose pas négliger la poussière, alors que rien dans la clinique ne laisse supposer un rôle quelconque de la tuberculose dans le genèse de cet asthme. En alternant les injections de l'un et de l'autre, il devient pourtant évident que seules les réactions d'antigène méthylique ont un pouvoir protecteur sur cette malade, et bientôt on abandonne totalement la poussière pour poursuivre une désensibilisation à l'antigène méthylique seul.

Le résultat de ce traitement est excellent pendant un an environ, émaillé parfois cependant de petites crises douloureuses de l'hypocondre gauche qui ont fait supposer la question de cette tuberculose génitale que l'on a recherchée et pas retrouvée.

A la suite d'une grippe, une reprise de coryza spasmodique qui ne paraît pas céder aux piqûres d'antigène méthylique, fait reprendre la poussière et il semble effectivement que la poussière ait sur son allergie nasale une action que l'antigène méthylique n'a pas, alors que, au contraire, l'allergie bronchique ne paraît influencée que par cet antigène méthylique.

Actuellement Madame R. va très bien. Elle a maintenant trois ans de recul dans ce traitement et continue à se faire entretenir d'une injection tous les deux mois environ, car au bout de ce délai, le besoin d'un rappel se fait sentir.

Madame S.... H.

Malade de 55 ans, vient nous consulter en février 1966 pour un eczéma dishydrosiforme des mains et des pieds, accentué par la chaleur et, par conséquent, en période de printemps et d'été.

Dans ses antécédents généraux on retrouve une tuberculose pulmonaire en 1945, qui a été traitée par pneumothorax pendant cinq ans. Actuellement cette tuberculose paraît complètement guérie. D'autre part, sur le plan allergique, un oedème de Quinke du visage, provoqué par le rouge à lèvres en 1940. Depuis, elle ne supporte plus aucun cosmétique. On note d'autre part une allergie cutanée au savon en paillettes, au sparadrap, et de l'urticaire provoquée par une injection de novocaïne.

Les test pratiqués avec des allergènes standard n'ont donné aucune réaction sauf avec quelques allergènes microbiens, collibacille et proteus notamment et aussi CCB. Aucune de ces sensibilisations microbiennes n'a entraîné de réaction syndromique et des essais de désensibilisation pratiqués pendant quelques séances n'ont apporté aucune évolution dans l'eczéma de cette malade. Par contre, le test à la tuberculine à trois unités a réagi très fortement sur le plan local et avec une réaction syndromique consécutive d'accentuation de son eczéma ; un test à la PMKO à 5 gamma a réagi également très fortement et a entraîné une réaction syndromique encore plus nette. Ces réactions se sont reproduites avec des dilutions successives de ces deux allergènes, mais de façon plus fidèle et plus constante avec la PMKO de telle sorte que c'est ce dernier élément qui a été conservé pour le traitement. Il est à noter d'ailleurs que, au cours des injections de désensibilisation faites par la suite, toute augmentation inconsidérée de la dose s'est traduite par une reviviscence des tests à la PMKO incomplètement effacés.

Un résultat clinique excellent a été obtenu par une désensibilisation qui a commencé avec des injections de l'ordre de 1/10 millième de gamma de PMKO à raison d'une injection par semaine. Cette dose n'a d'ailleurs pas pu être augmentée de façon très sensible car toute augmentation a relancé, comme nous venons de le dire, soit des réactions syndromiques du niveau de l'eczéma, soit des réactivations des tests initiaux.

Nous considérons ce cas comme un de nos plus représentatifs et d'une constance d'action qui met hors de possibilité une simple coïncidence. Nous n'avons pas essayé de reprendre un traitement d'antibiothérapie chez cette malade dont la tuberculose est, depuis longtemps, considérée comme guérie.

Monsieur V.... F.

Agé de 46 ans, vient consulter pour un eczéma numulaire très psoriasiforme, apparu il y a 18 mois après un traitement à diverses pommades antibiotiques d'une plaie survenue sur un ancien foyer d'ostéomyélite qui a évolué dans l'enfance.

Divers traitements locaux topiques et antiseptiques ont été utilisés en vain. Seule donne un résultat constant la corticothérapie locale, mais ces résultats ne survivent pas à l'abandon de la thérapeutique.

Dans les antécédents du malade, on note un rhume des foins qui a la particularité d'être un peu plus étalé dans l'année que ne le serait une pollinose aux graminées pures ; d'autre part, une tuberculose pulmonaire vers l'âge de 20 ans, qui a dû entraîner une thoracotomie en 1948, le malade étant actuellement tout à fait stabilisé.

Le terrain allergique familial paraît être authentifié par l'existence d'une fille elle-même asthmatique. La formule sanguine montre 6 % d'éosinophiles.

Les tests standards n'ont montré que des réactions assez banales à la poussière, au candida albicans, au colibacille et au proteus, mais jamais de réaction syndromique consécutive à ces tests qui nous ont paru ne pas devoir être retenus. Par contre, un test à la tuberculine à trois unités et à la PMKO a entraîné une aggravation spectaculaire de l'eczéma. La désensibilisation a donc été entreprise avec les produits de la série tuberculinique. Nous avons d'abord essayé la PMKO elle-même, dosée à 1/50.000 gamma de cm cube, mais cet allergène entraînait, malgré sa forte dilution, des réactions de réactivation de son eczéma ; nous avons utilisé ensuite de la tuberculine dosée à 1/100 d'unités par cc ; c'est avec cette dilution que nous avons obtenu les meilleurs résultats initiaux. Il a fallu pourtant augmenter progressivement les doses et Monsieur V. est actuellement à 2/10 d'unités intradermiques tous les mois environ. Il est à noter que dans ce cas, qui n'est pas unique à ce point de vue, seule la voie intradermique paraît efficace, bien qu'elle n'entraîne aucune réaction locale.

L'eczéma de Monsieur V. n'est pourtant pas guéri puisqu'il persiste deux petits points témoins qui restent à l'état latent et se réactivent progressivement au bout de trois semaines ou un mois d'espace pour redisp paraître régulièrement 36 heures après la nouvelle intradermo pratiquée.

C O N C L U S I O N S

D'un travail portant sur 254 malades, on peut tirer les conclusions suivantes, avec la réserve qu'en certains cas les chiffres observés sont trop faibles pour permettre des déductions statistiques parfaitement valables.

I - L'étude des réactions cutanées aux extraits bacillaires, chez les sujets présentant une affection allergique, montre que l'I.P. 48 donne les résultats les plus constamment positifs, suivis d'assez près par la PMKO. Par contre l'absence de réactions locales à l'antigène méthylique est confirmée. Le BCG test est rarement positif chez les sujets hyperergiques à la tuberculine.

La fréquence des réactions cutanées positives aux protéines tuberculeuses est nettement plus grande chez les sujets allergiques que chez les sujets normaux. On n'observe pas chez les sujets allergiques la diminution avec l'âge de la fréquence des réactions positives. Les réactions cutanées fortement positives semblent deux fois plus fréquentes chez les sujets allergiques ayant des antécédents tuberculeux cliniques.

II - L'étude des réactions syndromiques montre que celles-ci sont beaucoup plus rares que les réactions cutanées fortement positives. Là encore l'I.P. 48 l'emporte sur les autres extraits bacillaires. Comme les réactions cutanées, les réactions syndromiques sont nettement plus fréquentes chez les sujets ayant un passé tuberculeux.

III - Notre expérience des tests à la PMKO ne nous permet pas de lui attribuer une spécificité allergénique très différenciée de celle de la Tuberculine IP 48. Nous retrouvons pourtant dans une certaine mesure le balancement entre l'intensité des réponses aux 2 tests que Kourilsky et Choucreun lient au type de passé tubercu-

leux du sujet. Enfin la désensibilisation à la PMKO nous a donné dans quelques cas des résultats que la tuberculine n'obtenait pas.

IV - Sur le plan thérapeutique, aucun traitement antibiotique spécifique n'a été tenté (en dehors d'un seul cas immédiatement interrompu pour intolérance), aucun foyer tuberculeux évolutif n'ayant pu être décelé.

Les désensibilisations ont été effectuées tant au moyen de la tuberculine, de l'antigène méthylique ou de la PMKO avec certains résultats satisfaisants. L'antigène méthylique est le produit le plus facile à manier et ses résultats semblent équivalents à ceux à la Tuberculine.

Les meilleurs résultats ont été obtenus chez les sujets au passé tuberculeux net.

V - Aucune conclusion pathogénique ne peut être tirée de ces constatations cliniques et de ces résultats thérapeutiques. La seule preuve absolue de la spécificité étiologique, c'est-à-dire une véritable allergie par décharge tuberculinique ne saurait être donnée que par la guérison des manifestations allergiques par stérilisation d'un foyer tuberculeux actif sous antibiothérapie. En l'absence de cette preuve décisive, on ne peut reconnaître qu'une spécificité thérapeutique. Il ne semblerait pas exact d'attribuer la guérison à une simple protéinothérapie non spécifique. Par contre, on peut penser que l'utilisation de la mémoire immunologique particulière des malades au passé tuberculeux, met en jeu des mécanismes bénéfiques que nous ignorons. Ceci n'implique pas que le syndrome allergique soit véritablement d'origine tuberculeuse.

BIBLIOGRAPHIE

- BALDWIN E.R. - Studies in immunity to tuberculosis, hypersusceptibility or anaphylaxis.
J. Med. Res. 1910, T. 22, p. 189/256/
- BALDWIN E.R. et GARDNER L.V. - Reinfection in tuberculosis. Experimental arrested tuberculosis and subsequent infections.
(Am. Rev. tuberc. 1921-1922, pp. 429 - 517)
- BERATO J. - Contribution à l'étude de l'allergie bactérienne.
Thèse Marseille, 1961.
- BOHROD M.G. - Pathology of allergic and collagen diseases. In "Fundamental of modern Allergy".
éd by S.J. PRIGAL, 1960, Mc. Graw, Hill book company.
- BOQUET A. - Hypersensibilité et immunité. In "Syphilis, tuberculose, cancer".
Encyclopédie Méd. Chir.
- BERGERON A. - Réactions syndromiques inattendues du test tuberculinique.
Thèse Paris, 1946.
- BRETEY J. - Mirages sur la Tuberculine.
Revue de Tub. et de Pneum. n° 25 - 1961 - p. 792.
- BRUN J. - Etude sur le cycle de l'infection tuberculeuse humaine.
Thèse 371 p., Lyon 1936, Bix et Riou édit.
- BURNAND et JACQUELIN - L'antigène méthylique dans le traitement des tuberculoses atypiques.
Sem. Hop. Paris, juin 1958, 34e année, n° 6.
- BURNAND R. - Le problème des tuberculoses atypiques.
Masson Roth 1946.
- CANETTI G. - Problèmes concernant la sensibilité tuberculinique faible.
Rapport au XIIIe Congrès national de la tuberculose. Alger, Avril 1961
Revue de tub. et de Pneum. 1961, tome 25, n° 7/8 p. 710.
- CANETTI G. - L'allergie tuberculeuse chez l'homme.
Ed. Med. Flammarion - Paris 1946.
- CHARPIN J., SARLES H., ZAFIROPOULO A. et AUBERT J. - Migraines et allergie tuberculinique.
Rev. franç. d'allergie, n° 1, janvier-Mars 1962, p. 48.

- CHARPIN J., BOUTIN C. et ZAFIROPOULO A. - Tests tuberculiniques et quelques résultats de la Tuberculinothérapie. .
Le Poumon et le Coeur, 1966, T. XXII n° 9 - Vigot Frères Editeurs,
p. 1077 à 1084.
- CHARPENTIER M.P. - Recherche sur la sensibilité tuberculinique chez les sujets allergiques.
Thèse 1963 - Marseille.
- CHASE H.W. - The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin
(Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1945, 59, 134)
- CHASE-MERRILL - The Mechanism of sensitization
The Journal of allergy - St-Louis, 1957, 28, n° 1 , January pp 30-39
- CHASE-MERRILL - The role of the formed elements of the blood in allergy and hypersensitivity A. Symposium.
The Journal of allergy, St-Louis 1955, 26, n° 3 May, pp. 219-252.
- CHIRON J.P. - L'eczéma dans le cadre des tuberculoses atypiques.
Thèse Paris, 1943.
- CHOUCROUN N., GRESLAND P. et KOURILSKY R. - Comptes-rendus de l'Académie des Sciences
1958, 247, p. 1055.
- CHOUCROUN N., GRESLAND P. et KOURILSKY R. - 2ème mémoire.
Etudes des variations d'intensité des hypersensibilités retardées
au lipo-polysaccharide PMKO et à la tuberculine en fonction de
l'évolution anatomo-clinique de la tuberculose.
Revue de la tuberculose, extrait (T. 24, n° 5-6, 1960)
Masson et Cie, Editeurs.
- CHOUCROUN N., KOURILSKY R., GRESLAND P. - 3ème mémoire.
Etude comparative des épreuves intra-dermiques à la tuberculine et
au lipo-polysaccharide PMKO, chez les sujets faiblement allergiques
ou anergiques.
Revue de la Tuberculose, extrait (T. 24, n° 9-10, 1960)
Masson et Cie, Editeurs.
- CHOUCROUN N., GRESLAND P. et KOURILSKY R. - Revue de la Tuberculose,
1960, T. 24, n° 5-6, p. 589.
- COLLAS R. - Evolution de l'allergie tuberculinique au cours de la tuberculose
traitée par les antibacillaires.
Revue de tuber. et de pneum. 1961, n° 25, p.798

- COLLAS R. - Confrontation du double test (tuberculinique et au B.C.G.) avec les données radiocliniques et thérapeutiques chez 230 malades en sanatorium. Le Poumon et le Coeur, Paris 1960, 16, n° 7, pp. 667-675.
- COLLAS R., BOREL M.F. et GIRAUD G. - L'allergie tuberculeuse des gens âgés. (Etude sur 654 pensionnaires de l'hospice d'Albigny) J. Med. Lyon 1015, p. 1215, 1962.
- COLLAS R., PENIMOU, CASTAING, MARISSAL et SITE - Modifie-t-on l'allergie tuberculinique en la testant ? Le Poumon et le Coeur, 1961, 4, p. 415.
- COULAUD E. et LEMANISSEUR - Les réactions tuberculiniques négatives chez le sujet infecté par le Bacille de Koch. Rev. Tub. Juillet 1939, T. 5, n° 7, pp. 806-815.
- COULAUD E. - La valeur des réactions tuberculiniques négatives. Revue de la Tuberc. 1936, T. II, pp. 1185-1190.
- CORNET A. - Asthme et tuberculose. Essai de tuberculinothérapie dans l'asthme. Thèse Paris 1941, Arnette Editeurs.
- COURY Ch., FORES et Mlle WIRIOT - Les réactions tuberculiniques en pratique hospitalière générale ; variation des réponses en fonction de la technique et du produit utilisé, du sujet et de l'affection en cours. Revue de Tub. et de pneum. 1961, n° 25, p.720.
- COURY Ch. et MARLAND P. - L'anergie tuberculinique sénile : étude statistique et essai d'interprétation. Paris Méd. 1948, n° 21, pp. 262-267.
- COURY Ch. et Mlle WIRIOT - La sensibilité à la tuberculine chez les sujets tuberculeux et non tuberculeux de plus de 50 ans. Rapport à la XVème Conférence internationale de la Tuberculose, Toronto, septembre 1961. Le Poumon et le Coeur, 17, 9/10, Nov. Déc. 1961
- DUFOURT A. (Lyon) - Existence et rôle des surinfections tuberculeuses exogènes chez les sujets déjà allergiques. 1951 - 59 - n° 29, 28 avril 1951, Presse Médicale p. 585 à 587.
- DUFOURT A. - Traité de phtisiologie clinique. 1 volume, 650 p., Paris, 1944 - Vigot Frères, Editeurs.
- DUFOURT A. et BRUN J. - Traité de phtisiologie clinique 1945 - 1 volume - Vigot Frères Editeurs, Paris.

- GERNEZ-RIEUX Ch, TACQUET, GERVOIS, VOISIN et MARQUET - Valeur théorique et pratique des réactions cutanées tuberculiniques dans le dépistage et au cours de l'infection tuberculeuse.
Rapport au XIIIe Congrès national de la tuberculose.
Alger 1961, Masson et Cie, Ed. (Bibliog. ++)
- GERNEZ -RIEUX Ch., VOISIN C. et LELONG M. - La microcinématographie en contraste de phase, méthode d'investigation en allergologie expérimentale, application à l'étude de la cytotoxicité de la Tuberculine.
Revue Franç. Allergie, 1. 69 . 75 - 1961
- HENOCQ E., PASQUIER J.F., et LUCÉL Y. - La sensibilisation aux mycobactéries.
Etude clinique et expérimentale.
Sem. des Hôpitaux - Paris - Pathologie et Biologie - 1963,
II, n° 9-10 mai, p. 623-638.
- HENOCQ E. SUREAU B. et BERROD J. - Eruption papulo-nécrotique disséminée par sensibilisation à la tuberculine
Communication à la séance du 18.11.1961 de la Société Française d'Allergie, n° 1, janviers-mars 1962, p.48.
- JACQUELIN A. - Les tuberculoses atypiques, fréquence, polymorphisme, indications thérapeutiques.
1939 - Masson Editeur.
- JACQUELIN A., BLANCHON D. et DUHAMEL J. - Confrontation de notre conception des tuberculoses atypiques avec la pathogénie actuellement admise pour d'autres infections focales génératrices d'allergie.
Sem. Hôp. Paris, 10 avril 1956, n° 22.
- JACQUELIN A. et CHIRON J.P. - Les asthmes relevant de l'hyperallergie tuberculinique.
Le Poumon et le Cœur - 1966. T. XXII, n° 9, pp. 1054 à 1071.
- JACQUELIN A., TURIAF J. - Asthme et hypersensibilité tuberculinique.
Bull. Méd. 28 Déc. 1935, n° 52, pp. 911-913.
- JACQUELIN A. et TURIAF. Asthme et tuberculose.
Rapport au 2ème Congrès international de l'asthme.
Le Mont-Dore - 3/5 juin 1950 - pp. 124-137.
- JACQUELIN A., TURIAF et BERGERON J. - Les réactions syndromiques inattendues du test tuberculinique. La réaction locale de retour et la réaction syndromique du test tuberculinique.
Sem. Hôp. Paris, 28 août 1947
- KALB J.C. - Asthme et infection tuberculeuse.
Le Poumon et le Cœur, 1966, T XXII n° 9 - Vigot Frères Ed. pp. 1077-1084.

- LAWRENCE H.S. - The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1949, 71 - 516.
- LOISY C.L. - (Vichy) - Une rectocolite hémorragique par allergie tuberculinique.
Rev. Franç. d'allergie, n° 3, 1962, pp. 176 et 177.
- METAXAS M.N. et METAXAS-BUEHLER - Studies in the cellular transfer of tuberculin sensitivity in the guinea pig.
The journal of guinea immunology, Baltimore 1955, 75, n° 5, November pp. 333-347.
- METAXAS M.N. et METAXAS-BUEHLER - Passive transfer of local cutaneous hypersensitivity to tuberculin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1948, 69 - 163.
- OFFRET G., SAITO T., et CABAIL J. - La tuberculine. Son emploi au cours des uvéites.
Arch. Opht. 1957, T. 17, n° 6 et 7 pp. 541 et 650.
- PAUFIGUE L., BONNET P., et BRUN J. - Tuberculose oculaire et Tuberculose paraganglionnaires.
1953 - 1 volume - Marnon édit. Paris.
- PONCET ANTONIN et LERICHE R. - Tuberculose inflammatoire à forme scléreuse, sclérotuberculose et diathèse fibreuse.
Paris - Imp.
- RANKE K. E. - Ausgewählte schwaffen Zur tuberkulose pathologie,
Herausgegeben von W. und M. Pagel.
1 vol. 236 p., Berlin 1928, J. Springer édit.
- RECORDIER A.M., BESSON J., BERATO J. et CHARPENTIER M.D. - Recherches sur l'allergie tuberculinique. Résultats de l'exploration à la Tuberculine de 600 sujets.
Revue Franc. d'Allergie, 4 - 20 - 1964.
- RECORDIER A.M., BESSON J., BERATO J. et CHARPENTIER M.P. - Recherches sur l'allergie tuberculinique, résultats de l'exploration à la tuberculine de 600 sujets.
Revue Franç. d'allergie - 1964, n° 1, p. 20-25.
- RICH A.R. et LEWIS M.R. - Mechanisme of allergy in tuberculosis.
Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 1928, T. 25, pp. 596-598.
- SAENZ et CANETTI - Lésions et troubles morbides singuliers engendrés par les bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline.
Presse médicale, Samedi 27 mai 1939 n° 42, pp. 849 à 853.

- TOUTEE F., CLAUDE M., CHOQUET P.H. et R. GENEVRIER - Rôle de l'hyperergie à la tuberculine dans les états allergiques.
Ve Congrès international d'allergie, in communicationes, PAZ-MONTALVO, ed. 1964.
- TURIAF J. - Les preuves du pouvoir asthmogène de la Tuberculine.
Le Poumon et le Cœur, 1966. T XXII, n° 9, Vigot Frères, Ed.
pp. 1073 à 1075.
- VILLANOVA P. - Asthmes tuberculeux et asthmes tuberculiniques.
Sem. Hôp. Paris, 6 janvier 1948, 25, n° 2, pp. 62-66.
- WAKSMAN B.H. - Studies of cellular lysis in tuberculin sensitivity.
Am. Rev. Tuberc. 1958, 68 - 746.
- WOLFROMM R. et VALLERY-RADOT Cl. - Diagnostic et trait de l'allergie microbienne.
Gaz. Med. de France - 2187 - 2197, 1962.
-

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen

R. WOLFROMM

G. BROUET

Vu et permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de PARIS

J. ROCHE

